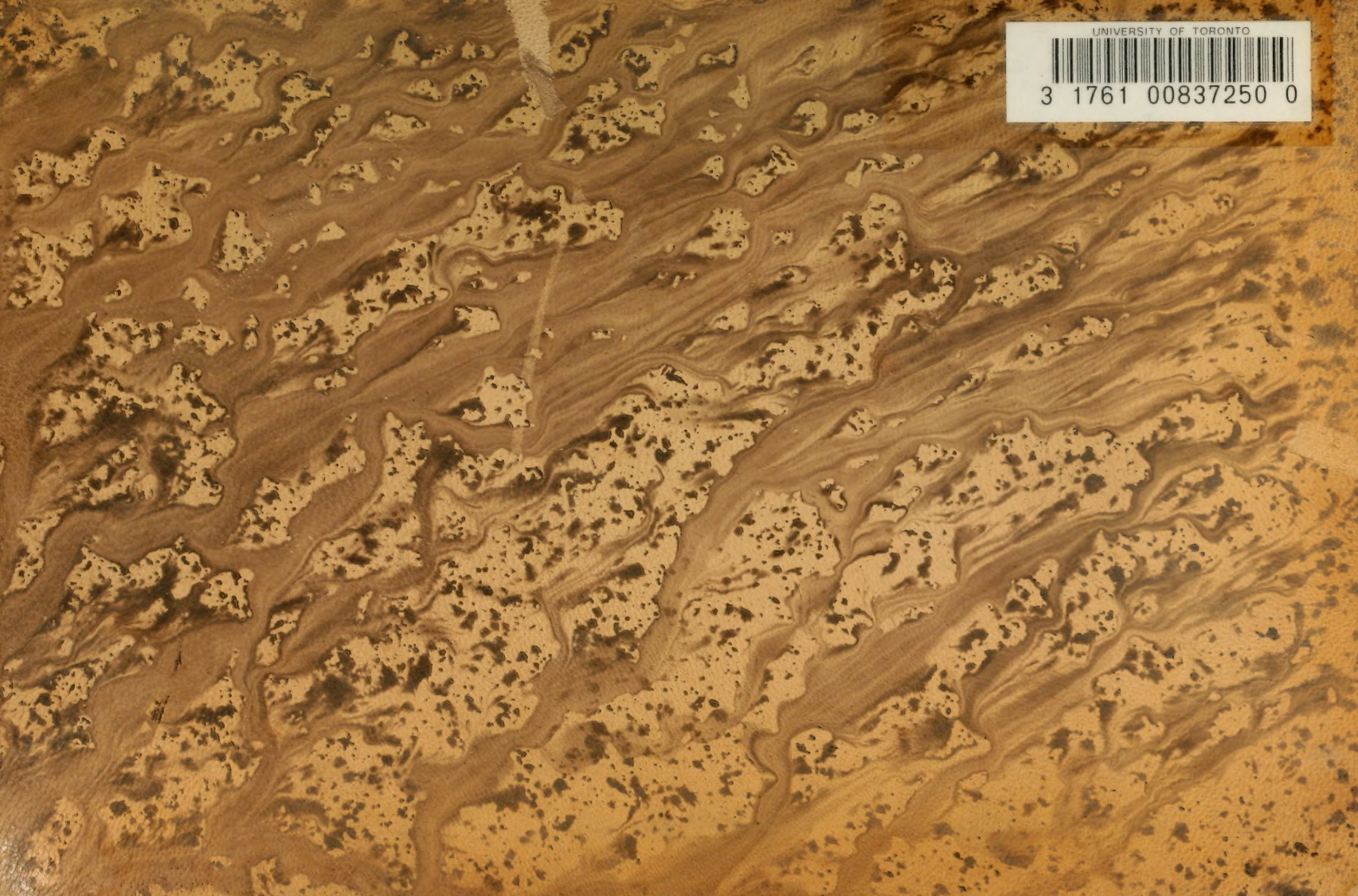

UNIVERSITY OF TORONTO
3 1761 00837250 0

LIBRO EN HONOR

DE

D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

PUBLICACIONES DE LA JUNTA PARA EL HOMENAJE A CAJAL

LIBRO EN HONOR

DE

D. S. RAMÓN Y CAJAL

TRABAJOS ORIGINALES DE SUS
ADMIRADORES Y DISCÍPULOS,
EXTRANJEROS Y NACIONALES

TOMO II

200944
1/3/26

MADRID, 1922

QH
9
L5
t.2

Jiménez y Molina - Impresores. Tel. 315 J.

SUR LA RÉHABITATION ET LA REVIVISCENCE DU TISSU CONJONCTIF LÂCHE DANS LES GREFFES MORTES

PAR

J. NAGEOTTE

Professeur au Collège de France, Médecin de la Salpêtrière.

Lorsque l'on étudie les phénomènes qui se passent lors de la reprise de greffons préalablement traités par l'alcool ou le formol, on est surpris de la rapidité avec laquelle le tissu conjonctif lâche de ces greffons reprend l'aspect et les propriétés physiologiques qu'il possédait, avant que ses cellules aient été tuées par les réactifs dans lesquels il a séjourné; déjà au bout de quatre jours on ne saurait, lorsqu'il s'agit d'une petite pièce, reconnaître si le tissu a été greffé mort ou vivant.

Cette rapidité est due à la faiblesse des obstacles mécaniques opposés par le tissu conjonctif lâche à la pénétration des agents de destruction du protoplasma mort, lysines et cellules migratrices—qui nettoient tout d'abord la trame du greffon—et des fibroblastes de l'hôte—qui viennent ensuite s'installer à la place des anciens habitants du tissu mort. Il n'en est pas de même pour les tissus denses, à interstices serrés, comme les tendons, chez lesquels la réhabitation ne commence guère avant une huitaine de jours et se poursuit ensuite lentement, pour ne devenir complète qu'au bout de plusieurs semaines.

Non seulement la réhabitation du tissu conjonctif lâche est rapide, mais encore la soudure du greffon aux tissus de l'hôte se fait tellement vite et d'une façon si parfaite, qu'il est nécessaire de choisir pour l'expérimentation un objet dont les limites soient toujours facilement retrouvées, sans quoi il serait bientôt impossible de distinguer ce qui appartient à l'hôte de ce qui revient au greffon.

A ce point de vue, la greffe d'un fragment d'aorte dans le tissu sous-cutané de l'oreille du lapin présente des avantages considérables, parce

que la tunique externe et l'adventice contiennent une armature de grosses fibres élastiques, qui se distinguent aisément des fibres élastiques rares et grêles du tissu sous-cutané de l'oreille et qui permettent, à toutes les phases de la reviviscence, de savoir dans quel territoire se trouve le point de la préparation que l'on a sous les yeux (fig. 1).

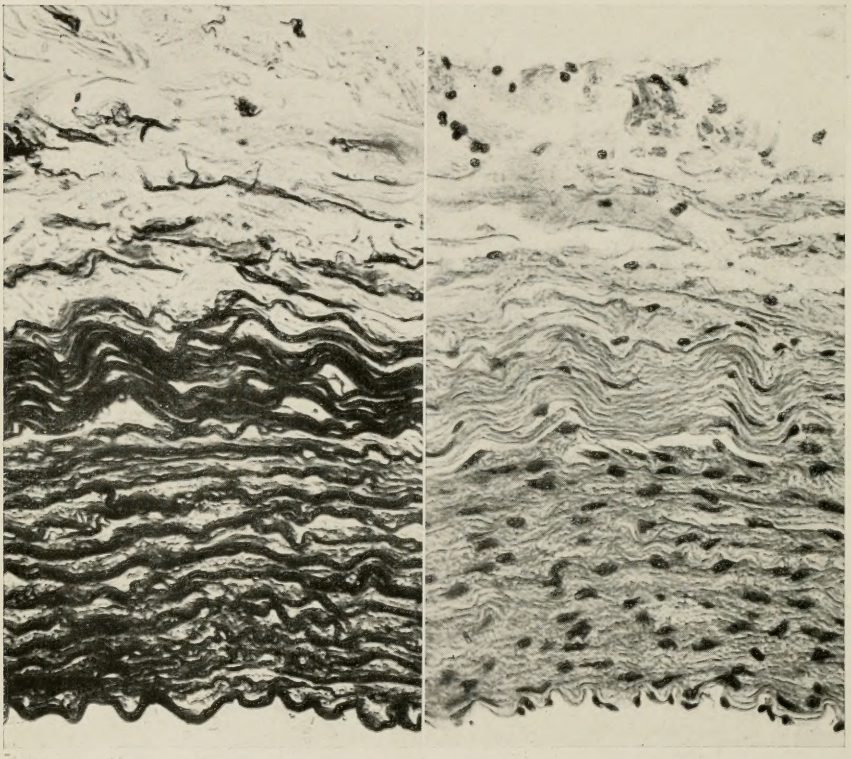


Fig. 1.—Aorte de lapin. A gauche, coupe colorée à l'orcéine; à droite, coupe colorée à l'hémalun-éosine. Grossissement de 260 diamètres (le même pour les figures suivantes).

C'est l'aorte même, dont un fragment est ici représenté, qui a fourni les greffons dont il va être question. Après avoir été prélevé aseptiquement, le vaisseau a été conservé dans de l'alcool à 70° pendant 24 heures, puis débité en tronçons qui ont été introduits sous la peau de l'oreille, chez deux lapins. L'opération est très simple: après avoir rasé l'oreille et pris les précautions aseptiques d'usage, on fait autant de petites incisions que l'on veut introduire de greffons; une sonde cannelée est introduite par

chaque incision et poussée de façon à creuser un trajet de 3 cm. de profondeur; chaque trajet reçoit un greffon, qui est poussé jusqu'au fond, et on laisse les plaies sécher sans pansement.

Les jours suivants, on peut suivre par la palpation l'évolution des phénomènes réactionnels; il y a un peu d'empâtement dans les premiers temps, puis l'œdème se dissipe, si la greffe est restée aseptique, et l'on sent bientôt les contours nets du greffon sous le tégument, qui a repris son épaisseur et sa consistance normales.

Le prélèvement est pratiqué à l'aide d'un emporte-pièce.

Dans les expériences dont je vais relater les résultats, j'ai choisi les conditions les plus simples pour obtenir la reprise la plus rapide possible: la fixation à l'alcool d'un greffon homoplastique remplit ces conditions. Mais j'aurais pu, avec le même succès, prendre des greffons hétéroplastiques, ou bien fixer au formol; la reprise aurait seulement été un peu moins rapide.

L'essentiel est de ne jamais chauffer le greffon, même dans l'alcool, parce que la chaleur altère la substance collagène et provoque des complications. C'est ce qui arrive dans la méthode empirique dite de Foramitti, qui a été en vogue pendant quelque temps, et dans laquelle des tuniques vasculaires, destinées à être introduites au sein de tissus vivants, sont fixées au formol, puis bouillies dans l'eau avant d'être conservées dans l'alcool.

A. Corti a étudié ce qui se passe en pareil cas et a décrit des infiltrations persistantes de cellules migratrices dans les parois vasculaires, ainsi que la présence de cellules géantes [1]. De tels accidents ne se rencontrent, au cours des greffes mortes, que dans deux cas: lorsque le greffon est infecté ou lorsqu'il est toxique.

De mon côté, j'ai observé que des greffons de tendon, traités de cette façon, déterminent aussi des réactions inflammatoires, et les conditions dans lesquelles je me suis placé m'ont conduit à imputer ces réactions à des phénomènes toxiques.

Dans d'autres circonstances, le chauffage des greffons ne provoque pas d'inflammation, mais empêche purement et simplement le greffon de reprendre. Ainsi, par exemple, des greffons de tendon, chauffés pendant 60 heures à 75° dans de l'alcool à 90°, ne se réhabitent pas et ne se rat-

[1] A. Corti: «Particolarità di reazione a determinati corpi estranei dell'organismo del coniglio et dell'uomo.» *Monitore zoologico italiano*, 1918.

tachent pas aux tissus de l'hôte, même au bout de deux mois, sans toutefois déterminer aucune réaction dans les tissus vivants autour d'eux.

Mais si l'on traite simplement les tissus à froid par l'alcool, le formol ou l'éther, et si, de plus, il ne se produit pas d'infection persistante, on peut parfaitement observer les phénomènes de la reviviscence, que j'ai fait connaître en 1917 [1]: ils se produisent avec une constance et une régularité absolues. Autant que j'ai pu en juger jusqu'ici, la durée de conservation des tissus importe peu.

Exp. I.—*Greffe de 2 jours.*—Ainsi que la figure 2 le montre, il s'est produit dans le greffon mort des phénomènes complexes au contact des tissus vivants. On remarquera tout d'abord que la média, dans la portion qui est située tout en bas de la figure, contient encore des noyaux visibles, mais pâles et mal dessinés, tandis que la portion opposée, qui est séparée de la première par la cavité de l'artère affaissée, n'en contient plus. Elle ne contient pas de phagocytes non plus. Dans le reste de la coupe, les régions où l'achromatose est déjà achevée sont moins étendues que celles où elle ne s'est pas encore produite, et l'on peut constater que ces dernières siègent dans les points où les dispositions sont telles, que l'imbibition par les liquides du milieu intérieur de l'hôte semble devoir être moins facile.

L'achromatose, qui est un phénomène indépendant de la phagocytose, se produit rapidement, comme on le sait, dans les tissus qui meurent au contact des tissus vivants; elle s'effectue aussi dans les tissus greffés après avoir subi l'action d'un fixateur, mais elle est plus lente lorsque le tissu est aussi dense et aussi peu perméable aux liquides que celui de la média.

Par contre, dans le tissu lâche des tuniques externes, l'achromatose est complètement achevée au bout de deux jours, et même les corps cellulaires sont déjà détruits: il ne reste plus rien des protoplasmas anciens.

La tunique externe et l'adventice sont envahies par des polynucléaires, qui restent assez discrets et qui vont mourir vers les limites de la média. On voit aussi des mononucléaires, moins nombreux, qui englobent les fragments de noyaux restés après la mort et la dissolution des polynu-

[1] J. Nageotte: «Sur la greffe des tissus morts et, en particulier, sur la réparation des pertes de substance des nerfs à l'aide de greffons nerveux conservés dans l'alcool.» *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1917.—«Reviviscence des greffes conjonctives mortes.» *Ibidem.*

cléaires. Sur d'autres objets on peut suivre les détails de l'action des phagocytes dans la destruction des cellules mortes et l'on constate que la phagocytose ne présente pas la même importance dans tous les objets étudiés.

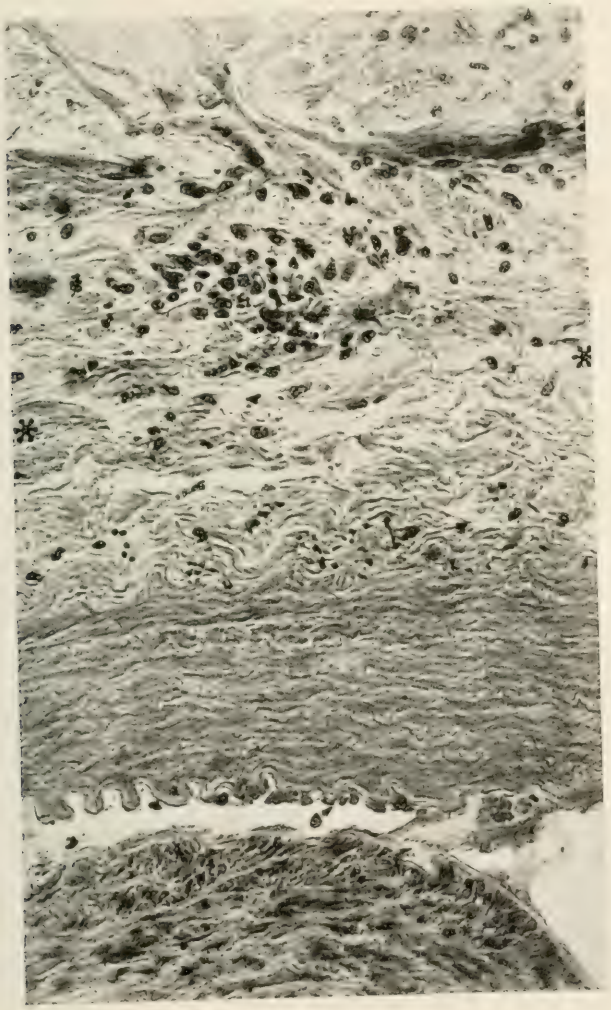


Fig. 2.—Aorte de lapin, ayant séjourné un jour dans l'alcool, insérée sous la peau externe du pavillon de l'oreille. Greffe de 2 jours. Les astérisques indiquent les limites du greffon, d'après une coupe colorée à l'orcéine. L'achromatose ne s'est pas encore produite dans la portion de média située en bas de la figure; elle est achevée dans la portion située au-dessus de la fente, qui représente la cavité vasculaire aplatie. Infiltration de polynucléaires et de mononucléaires dans les tuniques externes; nodule inflammatoire dans les tissus de l'hôte (corps étranger ou point infecté).

En réalité on peut observer tous les intermédiaires entre la destruction par phagocytose véritable et la dissolution par simple lyse dans les humeurs de l'organisme.

Les limites du greffon sont à peine distinctes; elles ont été indiquées sur la figure d'après une coupe colorée à l'orcéine, prise au voisinage de celle qui a été photographiée. A cette phase précoce, les tissus de l'hôte et ceux du greffon sont déjà difficiles à distinguer l'un de l'autre, sur les coupes, partout où la coaptation est mécaniquement assurée; et c'est le cas dans le point représenté ici.

Comme il y a un appel de cellules migratrices par le greffon, tout naturellement ces cellules passent au travers des tissus de l'hôte, mais ne s'accumulent pas aux frontières du greffon et ne dessinent pas de zone de réaction autour de lui. D'autre part les tissus de l'hôte ont été contusionnés et beaucoup de leurs cellules ont succombé, de telle sorte que, dès le début, il serait assez difficile de tracer les limites du greffon sans l'aide des fibres élastiques.

Au contraire, là où il se produit un baillement, comme sur les bords latéraux du greffon, l'espace vide est rempli par un feutrage de fibrine contenant des hématies en nombre variable. Ultérieurement, ce petit caillot se transforme en tissu conjonctif et l'on peut facilement distinguer cette pièce de nouvelle formation à la finesse de sa trame collagène.

Il existe, dans la préparation représentée par la figure 2, un petit nodule inflammatoire arrondi, siégeant dans les tissus de l'hôte au voisinage du greffon. C'est là une complication due soit à un corps étranger, soit à une colonie microbienne. Ces complications sont fréquentes dans les premiers jours, parce qu'il est impossible de pratiquer la greffe la plus simple à l'abri de toute infection et de toute souillure. Les nodules inflammatoires, dans les cas favorables, guérissent bientôt et disparaissent sans laisser de trace; mais ils peuvent aussi évoluer et amener soit la destruction rapide du greffon, soit une infection torpide qui dure indéfiniment et qui se localise parfois en des points limités. Il n'y a pas lieu d'insister davantage sur ces détails.

Exp. II.—*Greffe de 4 jours.*—L'aspect des préparations, dans les endroits où le processus est le plus avancé, est représenté par la figure 3, dans laquelle j'ai placé côte à côte les photographies de deux coupes voisines, l'une colorée à l'orcéine, l'autre à l'hémalun. Sans la première il serait absolument impossible de savoir où passent les limites du greffon,

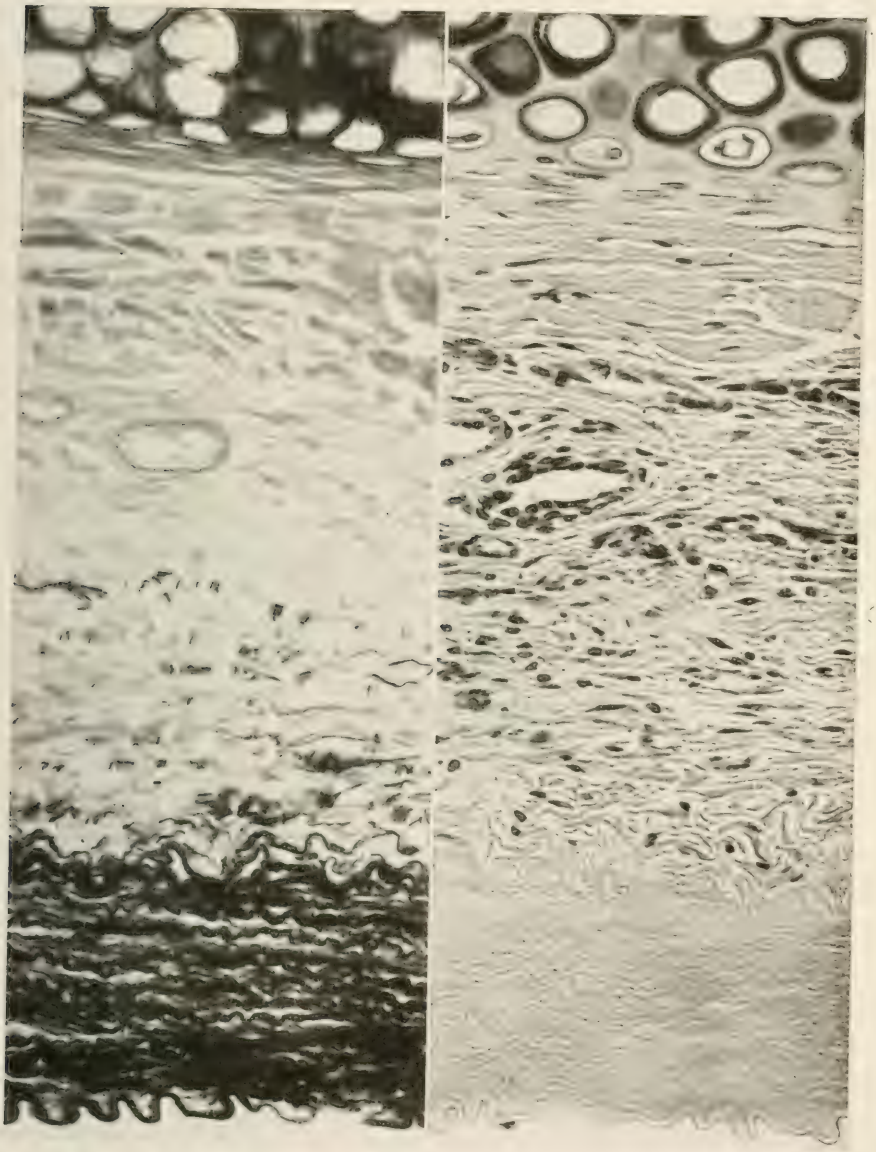


Fig. 3.—Greffe de 4 jours. A gauche, coupe colorée à l'orcéine, montrant les limites du greffon; à droite, coupe colorée à l'hémalun-éosine, où ces limites sont complètement invisibles. Réhabitation des tuniques externes par des fibroblastes qui n'ont pas encore atteint les couches les plus profondes. En fait de cellules migratrices, il n'y a plus de polynucléaires, mais seulement des mononucléaires, dans le tissu reviviscent.

tellement la soudure est parfaite; et il ne s'agit pas là d'un simple accolement, car si l'on dissèque une greffe semblable à l'état frais, on constate que le greffon ne peut plus être séparé de l'hôte que par la section des tissus à l'aide de l'instrument tranchant.

Sur cette figure on ne retrouve plus de polynucléaires dans le greffon, mais seulement quelques mononucléaires et, fait de la plus haute importance, il a pénétré dans le tissu mort des fibroblastes, bien reconnaissables sur la photographie. Ces fibroblastes sont assez gros et leur protoplasma est abondant; ils offrent les caractères de ceux que l'on rencontre dans les tissus en voie de cicatrisation. On remarquera qu'ils n'ont pas encore atteint les limites de la média: ils ont quelque peine, semble-t-il, à se frayer un passage dans le tissu dense des couches profondes de la tunique externe.

La tunique moyenne, dont les lames élastiques sont parfaitement conservées, ne contient encore aucune cellule phagocytaire ou autre; elle s'est affaissée, par suite de la disparition des fibres musculaires lisses.

Toutes les parties ne sont pas encore parvenues à l'état figuré ici. Il reste encore quelques nodules inflammatoires et surtout des territoires où le processus est en retard, par suite de conditions mécaniques locales qui ont gêné la pénétration des agents de réparation. Même au 6ème jour on peut trouver encore des points où l'achromatose de la média n'est pas achevée; c'est ce qui se produit lorsque, par exemple, le greffon a été replié sur lui-même et qu'une partie des parois artérielles a été invaginée en doigt de gant dans la cavité vasculaire; en pareil cas, les régions comprimées et refoulées vers le centre du greffon restent assez longtemps à l'abri de toute modification.

Exp. III.—*Greffe de 9 jours.*—A ce moment, la reprise de la tunique externe et de l'adventice est complète; les fibroblastes restent un peu plus gros et plus nombreux que dans les tuniques normales, mais ce n'est là qu'un effet de l'irritation amenée par le traumatisme, encore récent, et le même fait s'observe dans les greffes vivantes de cet âge.

On remarquera le contraste entre le tissu reviviscent des tuniques externes et le bourgeon charnu, représenté dans la partie inférieure de la figure 4, qui s'est formé de toute pièce dans la cavité artérielle. Dans le bourgeon charnu, le tissu conjonctif s'est fait par le même processus que chez l'embryon: les cellules ont proliféré et, entre elles, il s'est fait lentement une trame conjonctive, qui est encore extrêmement délicate—ce

tissu est jeune par tous ses éléments. Au contraire, dans le tissu conjonctif reviviscent du greffon, la trame conjonctive ancienne est restée en place et n'a subi aucune modification qui soit appréciable; elle a gardé tous les caractères qui appartiennent à la trame des tissus achevés depuis longtemps—les cellules du greffon sont neuves, sa substance conjonctive est vieille, mais l'ensemble du tissu se comportera désormais exactement comme si ses deux éléments constitutifs s'étaient développés conjointement, suivant le mode normal.

A ce moment, il n'est encore entré aucune cellule dans la média; mais dans les greffes de 15 jours, cette tunique commence à être également envahie par des fibroblastes. Quand les greffes artérielles mortes sont fonctionnelles, c'est-à-dire placées de façon à remplacer anatomiquement et physiologiquement un segment enlevé à une artère restée en place, et que leur cavité ne s'est pas obstruée au cours des phénomènes de la reprise, les cellules qui viennent ainsi s'installer à la place des anciennes fibres musculaires lisses, et qui restent d'ailleurs en petite quantité, se transforment elles-mêmes en fibres musculaires lisses. Cette métaplasie ne se produit pas dans les greffes non fonctionnelles.

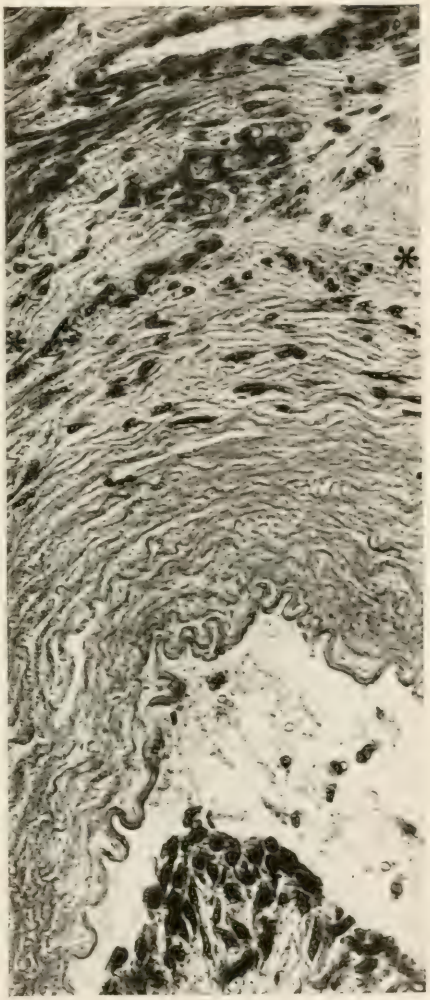


Fig. 4.—Greffe de 9 jours. Les tuniques externes, dont les astérisques indiquent les limites, sont complètement réhabitées. La média est encore déserte. Contraste entre la structure du bourgeon charnu, formé de toute pièce dans la cavité de l'artère, et celle des tissus reviviscents, où l'ancienne trame a gardé ses caractères, s'est réunie aux tissus de l'hôte et a repris, à l'égard des cellules qui l'ont envahie, les fonctions qu'elle remplissait, auparavant, à l'égard de ses hôtes primitifs.

Lorsque les greffons morts de tissu conjonctif ont été placés de façon à devenir fonctionnels, ils persistent indéfiniment. Par contre, lorsqu'un greffon est introduit dans une région où il n'a rien à faire, une série de phénomènes se développent, en rapport avec les interactions qui s'établissent entre les tissus anciens et la pièce anormale, surajoutée dans la région; par suite de ces phénomènes, le greffon peut être complètement remanié ou bien disparaître.

Ces faits achèvent de prouver la parfaite reviviscence du tissu greffé mort, puisque, après avoir été réhabité, il redevient susceptible d'évoluer et de se modifier suivant les conditions nouvelles où il se trouve placé— c'est là une propriété caractéristique des tissus vivants.

Les fibroblastes que l'on voit dans le tissu reviviscent sont des cellules conjonctives de l'hôte, qui ont émigré pour venir occuper la place laissée vide par la mort des cellules du greffon. On savait déjà, par des observations précises, que les fibroblastes ne sont pas, comme on le croyait autrefois, des cellules fixes et immobiles dans les tissus vivants, mais qu'elles possèdent en réalité des mouvements étendus. Néanmoins on pouvait penser que, dans la reprise du greffon mort, les fibroblastes, observés dès les premiers jours, dérivent des mononucléaires qui envahissent le tissu au début. Il n'en est rien, les fibroblastes, lorsqu'ils entrent dans le greffon, possèdent déjà tous leurs caractères spécifiques. La preuve ne pourrait pas en être donnée dans les greffes de tissu conjonctif lâche, où il est impossible de contrôler les entrées; mais dans les greffes non fonctionnelles de tendon, pratiquées sous la peau de l'oreille, il est facile de voir pénétrer les cellules au niveau de la tranche des greffons et de constater leur identité: ce sont déjà des fibroblastes typiques! On assiste, de plus, dans ce cas, à un phénomène curieux; aussitôt entrés dans le greffon et mis en contact avec les faisceaux tendineux, ces fibroblastes subissent une métaplasie et prennent exactement les caractères distinctifs des cellules tendineuses.

Je ne puis ici qu'indiquer rapidement ces questions, encore singulièrement obscures, et signaler tout l'intérêt qui s'attache aux tropismes par lesquels les fibroblastes de l'hôte sont attirés dans le greffon mort [1]. Ils quittent leurs tissus pour aller chercher une demeure nouvelle dans une trame déshabitée, mais non désorganisée, et en cela ils se compor-

[1] Voir à ce sujet J. Nageotte: *L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie.* Paris, F. Alcan, 1922.

tent comme les végétaux et les animaux qui envahissent une «place vide» dans la nature. Arrivés dans le greffon mort, ils s'y installent, fournissent une densité de population déterminée et se répartissent régulièrement, tout comme sont réparties les cellules dans les tissus vivants—de fait, le tissu conjonctif est redevenu vivant dès que des fibroblastes ont repris, dans sa trame persistante, la place de ceux qui avaient été tués par le séjour dans l'alcool, le formol ou l'éther. Puis les vaisseaux pénétrent, la circulation se rétablit; avec son ancienne trame et ses cellules nouvelles, le tissu conjonctif du greffon suit, dès lors, la même destinée que s'il avait été introduit vivant dans l'organisme de l'hôte, au lieu d'avoir été préalablement tué.

CONTRIBUCIÓN AL CONOCIMIENTO DEL NERVIO TRIGÉMINO

POR

R. LORENTE DE NÓ

Del Instituto Cajal.

La labor constante del profesor Cajal a favor del método de Golgi cesó en 1903, para poder utilizar el enorme poder revelador de su método al nitrato de plata reducido.

Pero, actualmente vuelve sobre sus pasos y nuevamente explora la fina anatomía de los centros nerviosos; en este camino le hemos seguido nosotros, y el presente trabajo, más que una muestra de nuestra labor, lo es de su dirección y ejemplo.

I.—Radiación sensitiva para el «locus coeruleus».

Contra lo que corrientemente se cree, no todas las fibras de la raíz sensitiva del trigémino van a terminar en su núcleo protuberancial y substancia gelatinosa de la raíz descendente, sino que una parte no pequeña de ellas alcanza el *locus coeruleus* o se une a la raíz mesencefálica; relación entrevista ya por contados autores.

Held, en 1893 (1), incluyó el *locus coeruleus* entre los núcleos sensitivos primarios del trigémino; pero sin describir las conexiones entre la raíz sensitiva y el citado ganglio.

Grossmann (2) y van Londen (3), con el método de Marchi, después de resección del ganglio de Gasser y sección del trigémino, respectivamente, han visto rastros de degeneración en el *locus* y en la raíz mesencefálica.

May y Horsley (4) demostraron que en el mono, la raíz mesencefálica posee fibras descendentes centrífugas procedentes de las células vesiculosas del núcleo accesorio y ascendentes, centrípetas, nacidas en las células del ganglio de Gasser, o bien colaterales de axones centrífu-

gos (esta segunda categería de fibras ascendentes de la raíz mesencefálica fué ya admitida por van Gehuchten).

Kohnstamm y Quensel (5) aceptan que el *locus* recibe fibras sensitivas directas, apoyándose en un caso de sección del trigémino, en el conejo, acompañada de ligera lesión de la raíz descendente, y en las revelaciones de los preparados normales al Weigert-Pal; pero poco después Kohnstamm (6) expone sus dudas sobre la existencia de la vía directa para el *locus*.

Biondi (7), en el pollo, mediante el método de Cajal, encuentra un haz constituído por ramas superiores de bifurcación de las radiculares del trigémino, que marcha hacia un núcleo de células poliédricas situado en la parte anterior del *crus cerebelli;* para Biondi trátase de una estación intermedia entre las fibras trigeminales y el cerebelo.

Allen (8) comprueba la existencia de fibras ascendentes sensitivas en la raíz mesencefálica y encuentra rastros degenerativos en el *locus;* hace además un magnífico estudio de las relaciones entre los núcleos motores del trigémino y la raíz sensitiva.

Esta breve exposición histórica demuestra cuán poco seguros son los datos que poseemos, lo que no extrañará si tenemos en cuenta la índole del método utilizado—el de Marchi—, cuyos defectos hacen que las que unos consideran como fibras sensitivas, para otros no son más que fibras motoras en degeneración retrógrada; opinión apoyada en los estudios de van Gehuchten y tantos otros.

Sin embargo, los datos de Biondi, basados en la observación directa de las fibras a favor del método de Cajal, prestan gran fuerza a los disidentes de la opinión general, pudiendo aceptarse con ellos que la raíz sensitiva del trigémino tiene un campo de distribución más amplio que el representado por el núcleo sensitivo protuberancial y la raíz descendente bulbar.

El método de Golgi se nos ha mostrado explícito en multitud de ocasiones, y nos ha permitido estudiar el área sensitiva del trigémino en toda su extensión y las relaciones establecidas por sus radiculares con los núcleos motores del mismo; en esta nota nos limitaremos a describir las referentes al *locus coeruleus* y a la raíz mesencefálica.

A su entrada en el bulbo sufren las radiculares la conocida bifurcación, en rama ascendente y descendente, alcanzando esta última las regiones más caudales del bulbo; aunque, según su naturaleza, esto es,

según el órgano periférico de donde procedan, el lugar de terminación de las radiculares descendentes del trigémino, sea muy distinto, tal como acreditan las investigaciones de Kölliker, Bregmann, Wallenberg, van Valkenburg, etc. También en este sentido se nos han mostrado plenas

Fig. 1.ª—Región del trigémino motor de un corte de bulbo de un ratón adulto. Método de Nissl: *N. mot. V*, núcleo motor principal del trigémino; *N. desc. V*, núcleo descendente o accesorio; *loc. coer.*, locus coeruleus; *N. a*, núcleo supratrigeminal; *N. b*, núcleo intersticial o intertrigeminal; *a, b, c*, las tres porciones del núcleo sensitivo protuberancial del trigémino; *R. sen. V*, *R. mot. V*, raíces sensitiva y motora del trigémino; *Rad. loc. coer.*, radiación sensitiva para el locus. Arriba, a la derecha, en el ventrículo, hemos dibujado 0,1 mm., dividido en 10 partes al mismo aumento que el resto de la figura.

de revelaciones nuestras preparaciones del método Golgi-Cajal, permitiéndonos precisar y aclarar algunos puntos dudosos de las descripciones de los autores citados. La ascendente, en cambio, se distribuye en el núcleo protuberancial.

Digamos, de paso, que ya el método de Nissl permite diferenciar en este núcleo tres porciones de estructura algo distinta (fig. 1.ª, *a*, *b*, *c*): la más dorsal, *a*, es la que posee el plexo más estrecho y las células más abundantes y gruesas; de las fibras sensitivas que ocupan el límite entre las porciones *a* y *b* es de donde procede en su mayor parte la radiación para el *locus*.

Nada más fácil que seguir estas fibras hasta el tronco del trigémino —lo que prueba, de modo irrefutable, su naturaleza sensitiva primaria—; pero los obstáculos se presentan al pretender determinar si, como quiere Biondi, se trata de ramas ascendentes de bifurcación; en algunos casos hemos visto a los axones primitivos bifurcarse a su entrada en el bulbo; pero ambas ramas se unían, al parecer, al haz ascendente en cuestión.

Al atravesar el núcleo sensitivo protuberancial (porción *a* de la figura 1.ª) dejan en él un cierto número de colaterales, arborizadas como de ordinario, y se dirigen hacia el núcleo accesorio motor; una vez allí es frecuente verlas bifurcarse en un ramo ascendente que se une a la raíz mesencefálica, y otro descendente para el núcleo motor principal; pero en otras ocasiones pasan directamente al ganglio medial del *locus coeruleus*, para terminar allí por medio de una arborización pobre, pero extensa.

Para ser completos citaremos además la presencia de algunas colaterales destinadas al núcleo supratrigeminal.

La figura 2.ª es copia de un corte frontal oblicuo—a poco paralelo a las fibras de la raíz mesencefálica—que contenía totalmente impregnada esta radiación *(R. l.)*; obsérvese que en su camino pasa por encima del núcleo supratrigeminal *(N. a.)*, a través de la raíz descendente del trigémino motor *(R. d.)* y del ganglio lateral o motor del *locus*, para acabar a nivel del ganglio medial o sensitivo del mismo. *(L. coer.)*

Resulta, pues, que *el locus coeruleus pertenece por entero al sistema del nervio trigémino; que, tanto el núcleo motor principal como el accesorio o descendente, reciben fibras directas de la raíz sensitiva, y que el núcleo supratrigeminal se halla en idéntico caso.*

Muy de desear sería el determinar el origen de la radiación descrita; pero nuestras investigaciones no nos permiten decir más que procede del ganglio de Gasser.

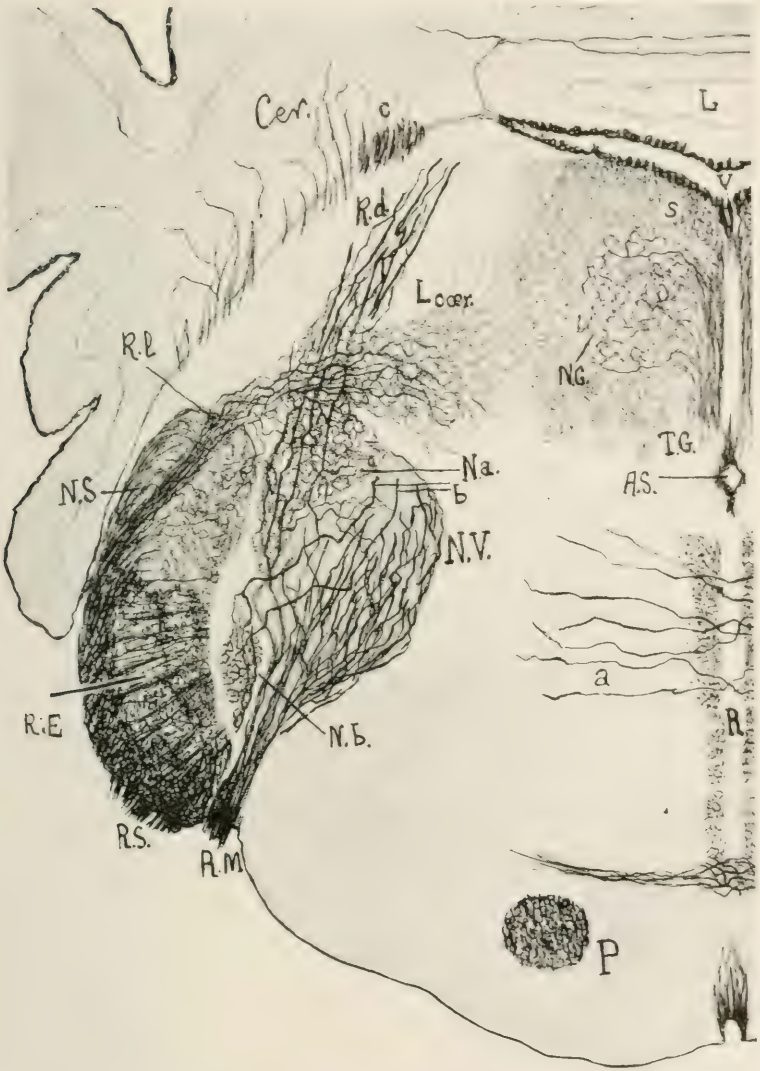


Fig. 2.ª—Corte frontal oblicuo del bulbo y calota de un ratón de seis días. Método de Golgi-Cajal: *A. S.*, acueducto de Sylvi; *Cer.* cerebelo; *L.*, lingula; *L. coer.*, locus coeruleus, porción medial o sensitiva; *N. S.*, núcleo sensitivo del trigémino; *N. V.* núcleo motor principal; *N. a*, núcleo supratrigeminal; *N. b*, núcleo o intertrigeminal; *N. G.*, núcleo de Gudden; *P.*, pirámide; *R. M.*, *R. S.*, raíces del trigémino; *R. d*, raíz mesencefálica; *R. l*, radiación sensitiva para el locus; *S.*, substancia gris periependimaria; *V.*, cuarto ventrículo; *b*, fibras que dan origen al plexo del núcleo intertrigeminal. Aumento, 40 diámetros.

II.—Sobre la presencia de células asociativas en el núcleo motor principal.

Las descripciones que poseemos de este núcleo son a poco concordantes; en el único punto en que existen diferencias es en el de la existencia de colaterales de las radiculares en él nacidas.

Cajal (9) niega en absoluto su presencia; según él, a su salida de la célula trazan los axones una curva para unirse a la raíz motora, sin ceder una sola colateral. Willens (10), por el contrario, asegura haber visto siempre a las radiculares desprender un ramo colateral antes de su salida del bulbo.

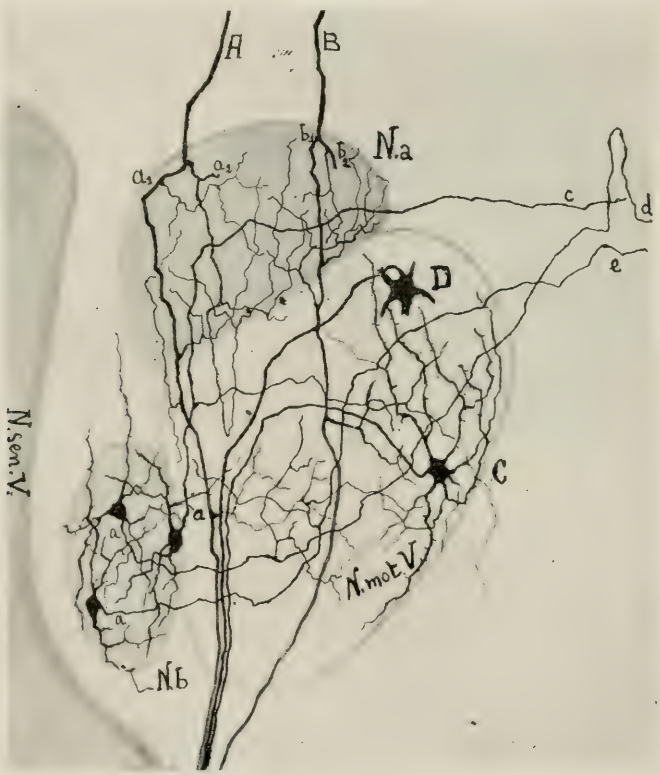


Fig. 3.ª—Núcleos motor principal y adyacentes: *A* y *B*, dos fibras de la raíz mesencefálica, con a_1, b_1, sus prolongaciones para el tronco del nervio masticador, y a_2, b_2, sus ramas para la vía de Probst; nótese que además de las gruesas colaterales que ceden al núcleo motor principal *(N. mot. V)* poseen otras finas para el núcleo supratrigeminal *(N. a.)*; *N. b.*, núcleo intertrigeminal con tres de sus células *(a,* axón) cuyos cilindro-ejes están cortados en *c, d, e.*

Nosotros, en algunos cientos de células motrices del V par hemos visto siempre el axón indiviso unirse directamente a la raíz motora, y creemos que las colaterales encontradas por Willens pertenecen a las células asociativas de que hablamos a continuación.

Aunque ello haya sido notado por Koelliker y tras él por cuantos han estudiado este núcleo, llamaremos la atención acerca del tamaño tan diverso de las células motrices; en la figura, 3.ª, *C* y *D*, reproducimos dos células de tamaños extremos.

Pero además de las citadas existen algunas células, no muy numerosas y distribuídas con regularidad por todo el núcleo, cuyo axón, en vez de unirse a la raíz motora, se dirige hacia la región dorsal, y a la altura del núcleo accesorio se bifurca; una de las ramas se une a la raíz mesencefálica, y la otra a la vía de Probst; tanto la ascendente como la descendente están provistas de numerosas colaterales.

Lógico es suponer que el papel desempeñado por estas células sea el mismo que el de la vía de Probst, o sea establecer íntimas conexiones entre el sistema masticador y el salival.

Kohnstamm y Quensel (loc. cit.) señalaron la presencia en el núcleo motor principal de células cuyo axón describiría una rodilla análoga a la del facial antes de su salida del bulbo; quizá sean las mismas descritas por nosotros, puesto que el punto en que, según ellos, se encontraría la rodilla está muy próximo al lugar en que hemos visto bifurcarse los axones.

III.—**Sobre un núcleo especial situado en el espesor de la raíz motora.—Núcleo intertrigeminal.** (Fig. 1.ª, *N. b.*)

En el espacio existente entre el núcleo sensitivo y el motor y comprendido dentro de los haces radiculares motrices hallamos un acúmulo de células cuyas características justifican su individualización con el nombre citado.

En los cortes al Nissl (fig. 1.ª, *N. b.*) se señala por el apretamiento de sus células, tamaño de las mismas y tinción más enérgica que la de las vecinas; por ambos lados (media y lateral) se halla rodeado por las filas de núcleos de neuroglia que escoltan a las radiculares motrices.

Al Golgi (fig. 3.ª, *N. b.*) lo encontramos constituído por neuronas de *cuerpo* triangular, fusiforme o estrellado, con *dendritas* largas, espinosas y

ramificadas, dirigidas, por lo general, en dirección dorsoventral, pero confinadas, en su mayor parte, dentro de los límites del ganglio.

El *axón* (*a*) tiene un largo recorrido; nace del cuerpo o de una gruesa dendrita y se dirige hacia adentro y arriba, atraviesa el núcleo motor y llega a la altura del núcleo medial del *locus coeruleus,* donde constantemente se encuentra cortado (*c*, *d*, *e*); ignoramos si será esto debido a que allí forme una vía longitudinal o a que pase al otro lado.

Otra de las características del núcleo intertrigeminal es la pobreza de su plexo intersticial; hasta ahora no hemos encontrado más fibras aferentes que algunas gruesas, llegadas a través del núcleo motor principal (figura 2.ª, *b*), y que poco antes de alcanzar a aquél empezaban a dividirse y subdividirse hasta generar un pincel de fibrillas paralelas y varicosas, dirigido en dirección dorsoventral [1].

IV.—Acerca de un núcleo especial situado sobre el motor principal.—Núcleo supratrigeminal. (Fig. 1.ª, *N. a.*)

Sobre la porción dorsolateral del núcleo motor principal y próximo al núcleo sensitivo del trigémino se encuentra un núcleo al que a causa de su posición titulamos *núcleo supratrigeminal.*

Ventralmente toca al núcleo motor; dorsalmente está limitado por la radiación para el *locus;* por fuera confina con el núcleo sensitivo del trigémino, y por dentro se pierde insensiblemente en la substancia reticular.

Sus células quedan reproducidas en la figura 4.ª; constan de un *cuerpo* poligonal que emite 4 ó 5 *dendritas* no muy largas y un *axón.*

Este describe siempre en su origen una revuelta complicada y sigue después direcciones variadísimas cambiando constantemente de plano; posee varias colaterales terminadas en el núcleo mismo y en el motor principal, y, por último, se hace longitudinal; por esta razón aparece cortado en el dibujo en a_1, b_1, c_1 y d_1.

Sin embargo, en cortes longitudinales nos ha parecido ver unirse algunos de estos axones a los haces emergentes del bulbo representados en la figura 9.ª (*N. s. a.*).

[1] En vista de nuevas preparaciones, estimamos muy verosímil no pertenezca este núcleo al sistema del trigémino, sino más bien a alguno de los haces ascendentes del campo de Monakow o al lemnisco lateral.

El plexo de este núcleo es bastante complejo y de numerosas procedencias; el grueso de sus fibras nace de los axones de la raíz mesencefálica (figs. 3.ª, *A* y *B*); al llegar a este nivel sufren los citados axones la bifurcación que describiremos después, y de ambas ramas, la que sale del

Fig. 4.ª—Cuatro células del núcleo supratrigeminal (*N. a.*); el axón está marcado con *a*; nótese que todos ellos, después de una revuelta más o menos complicada y de desprender abundantes colaterales, se hacen longitudinales en a_1, b_1, c_1, d_1; *N. mot. V*, núcleo motor principal.

bulbo (a_1, b_1), y la que se une a la vía de Probst (a_2, b_2) parten colaterales para el núcleo supratrigeminal.

Además, penetran en él colaterales de la radiación sensitiva para el *locus coeruleus* y de la vía secundaria del trigémino.

Todos estos datos nos hacen suponer legítimamente nos hallamos en presencia del extremo proximal de la columna salival; así lo acredita la composición del plexo intersticial y la forma de las células y comportamiento del axón.

V.—Raíz mesencefálica del trigémino motor y tractus de Probst.

No hemos de entrar en la descripción detallada del origen y conexiones de la raíz mesencefálica, limitándonos a hacer cita de las más salientes de sus relaciones. Cajal, en 1895, descubrió el plexo que, merced a innume-

rables colaterales, forma esta vía en los núcleos accesorio y motor principal del trigémino.

Anteriormente hemos descrito las colaterales para el núcleo supratrigeminal, y ahora describimos la vía de Probst.

Fig. 5.ª—Corte sagital lateral del bulbo, cerebelo y cerebro medio de un feto de ratón casi de término. Método de Golgi-Cajal: *Cer.*, cerebelo; *F. s.*, fascículo solitario; *N. V.*, núcleo motor principal del trigémino; *N. s.*, lugar ocupado por la columna de núcleos salivales y de colaterales de la vía de Probst; *N. VII*, nervio facial; *P. c. s.*, pedúnculo cerebeloso superior con el tractus descendente de Cajal; *T. c. p.*, tubérculo cuadrigémino posterior; *R. d.*, raíz mesencefálica del trigémino; *R. d'*, prolongación bulbar de la misma o tractus de Probst; *S.*, surco protuberancial; *V. c.*, fascículo vestíbulocerebeloso; *V. d.*, raíz descendente del vestibular. Aumento, 32 diámetros.

Probst en 1898 (11) demostró que si se secciona, a nivel del tubérculo cuadrigémino posterior, la raíz mesencefálica degenera un fascículo, al parecer continuación de la citada raíz, el cual pasa entre la rodilla del facial y la substancia gelatinosa del trigémino por debajo de los núcleos acústicos, y llega hasta el núcleo sensitivo del glosofaríngeo, dando ramas al núcleo

de Deiters, al motor del glosofaríngeo y al sensitivo del mismo nervio. Wallenberg (12) comprobó la existencia de esta vía, a la que reconoce la posición descrita por Probst; pero no describe las conexiones que posee. May y Horsley niegan la dependencia deltractus de Probst de la

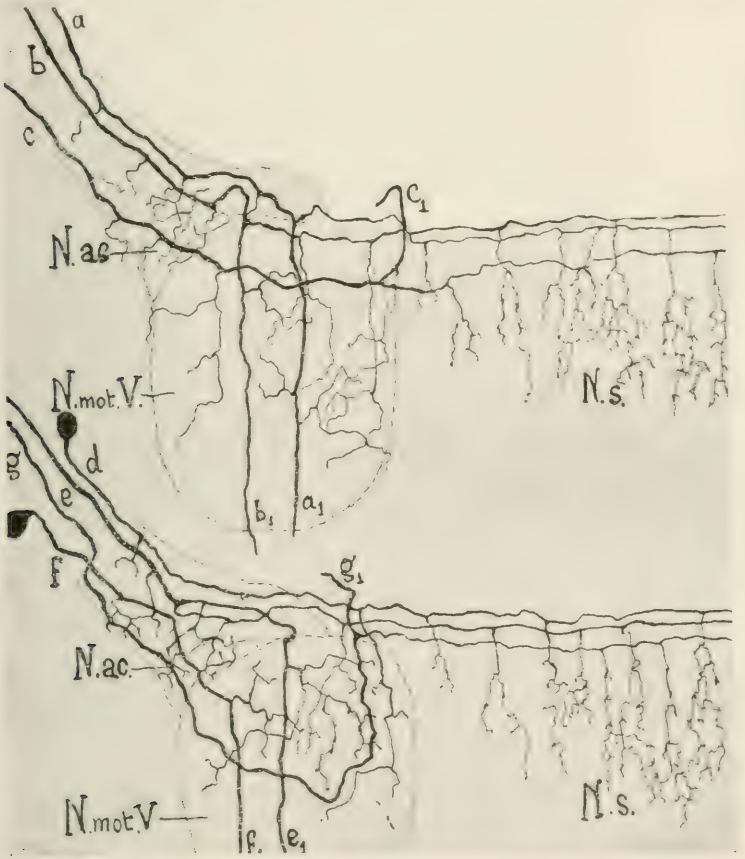


Fig. 6.ª—Detalles de origen de la vía de Probst: *N. mot. V.*, núcleo motor principal del trigémino; *N. ac.*, núcleo descendente o accesorio; *N. S.*, núcleos salivales con las colaterales que reciben de la vía de Probst; *a, b, c, d, e, f, g*, radiculares de la raíz mesencefálica del trigémino.

raíz mesencefálica del trigémino. Willens, Biondi y Terni (13), casi a la vez, demostraron que las fibras de la citada vía son colaterales de las de la raíz mesencefálica; pero no observaron su trayecto ulterior.

El trayecto total de la raíz mesencefálica y de su continuación bulbar está representado en la figura 5.ª, copia de una preparación de un feto de

ratón casi de término, donde con suma facilidad se obtienen impregnaciones exclusivas de las grandes vías.

La figura 6.ª muestra los detalles de nacimiento del *tractus Probstii*; allí se ve cuán varia es la categoría de las fibras que lo componen; lo más frecuente es que sean colaterales (*a*, *b*, *e*), que por su grosor simulan muchas veces una bifurcación efectuada al encorvarse la raíz descendente para penetrar en el núcleo motor; sin embargo, puede ocurrir que el axón de la raíz descendente, sin contraer conexiones con el núcleo motor, pase directamente a la vía de Probst (*d*), e inversamente que se limite a encorvarse y salir del bulbo sin haber tomado parte en la constitución de la vía descendente bulbar (*f*).

Dignos de nota son algunos axones, tales como los *c* y *g*, que después de desprender una rama para la vía descendente se incurvan y parecen destinados a cruzarse (c_1, g_1); no obstante, no negaremos la posibilidad de que después de una vuelta complicada tornen a unirse a la raíz homolateral.

Constituído de este modo, el haz de Probst ocupa en el bulbo la posición que le reconocieron su descubridor y Wallenberg; a la altura de la rodilla del facial (fig. 7.ª) la encontramos (*R. d*) junto al haz radicular cruzado del vestibular (*V. c*), y a distancias a poco iguales de la raíz espinal del trigémino y de los axones del facial.

A nivel de la abertura del cuarto ventrículo (fig. 8.ª) ocupa un pequeño campo (*R. d*), situado entre el fascículo solitario (*F. s*), el núcleo del hipogloso (*H.*) y la raíz espinal del trigémino (*R. E.*).

Su terminación es nada fácil de determinar, por los obstáculos que existen para comprenderla en toda su extensión dentro de un solo corte; en el de la figura 5.ª, bastante afortunado, terminaba un poco por debajo de la entrada de las últimas radiculares del pneumogástrico; tal vez se prolonguen algunos de sus axones hasta regiones más caudales; pero el hecho es que en el citado punto se encuentran fibras claramente terminales, y que el plexo que la acompaña tampoco se prolonga más allá.

Durante todo su trayecto, los axones de la vía en cuestión emiten colaterales de trecho en trecho (fig. 6.ª), dirigidas hacia la región ventral y prolijamente ramificadas; el conjunto de estas arborizaciones viene a constituir una columna vertical de plexos, la cual tiene la misma longitud que la vía que le da origen (fig. 5.ª, *N. s*).

Tal columna de plexos forma un todo continuo desde el núcleo supratrigeminal hasta la entrada en el fascículo solitario de las últi-

mas radiculares del vago; pero posee su máximo desarrollo transversal en los puntos representados en las figuras 7.ª (*N. sal*) y 8.ª (*R. d*), lugares que, como es sabido, ocupan los núcleos salivales.

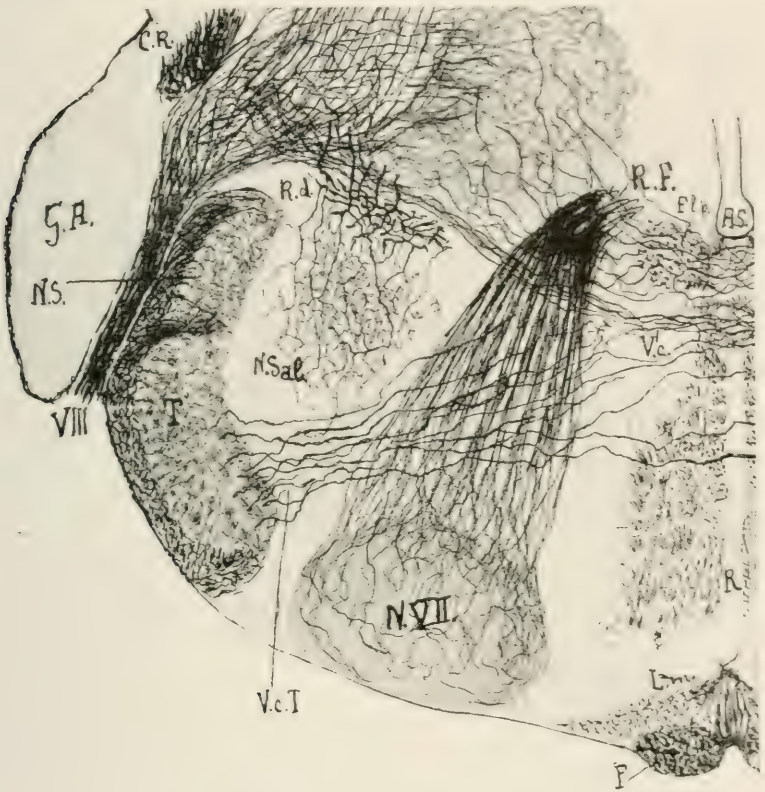


Fig. 7.ª—Corte frontal del bulbo raquídeo de un ratón de seis días a la altura del núcleo del facial: *C. R.*, cuerpo restiforme; *G. A.*, ganglio acústico; *N. VII*, núcleo del facial; *N. S.*, núcleo sensitivo del trigémino; *N. sal.*, núcleo salival superior con las colaterales que le envía el tractus de Probst; *VIII*, entrada del vestibular; *V. c.*, haz vestibular cruzado; *V. c. T.*, vía central del trigémino; *F. l. p.*, fascículo longitudinal posterior; *R. F.*, rodilla del facial; *L. m.*, lemniscus medialis; *P.*, pirámide. Aumento, 40 diámetros.

VI.—Algunos detalles concernientes al origen de los nervios salivales.

La primera noticia de los núcleos de origen de los nervios salivales la debemos a Kohnstamm (15), quien después de la sección de la cuerda del tímpano vió degeneradas en el bulbo algunas células diseminadas en

una región limitada: por fuera, por el núcleo de Deiters; por dentro, por el rafe; por arriba, por el suelo del cuarto ventrículo, y por abajo, llegaba casi al núcleo del facial; de ellas las más se encuentran en el núcleo re-

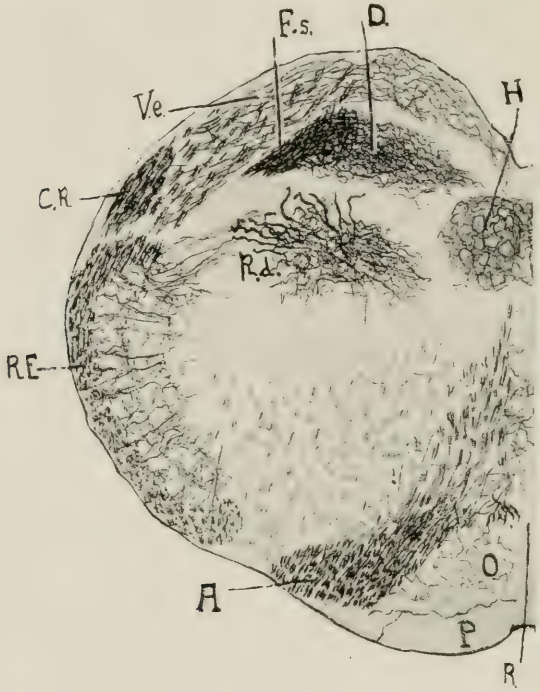


Fig. 8.ª—Corte frontal del bulbo raquídeo de un ratón de seis días a nivel de la abertura del cuarto ventrículo: *A*, resto del cordón lateral; *O.*, oliva; *P.*, pirámide; *C. R.*, cuerpo restiforme; *V. e.*, raíz espinal del vestibular; *F. S.*, fascículo solitario; *D*, su ganglio; *H*, núcleo del hipogloso; *R. E.*, raíz espinal del trigémino; *R. d*, terminación de la vía de Probst.

ticular lateral, y algunas en el espesor del núcleo de Deiters; sus axones pueden ser directos o cruzados.

Solomowicz (16) colocó el centro submaxilar en el espesor del núcleo de Deiters.

Indudablemente, el trabajo más completo lo debemos a Yagita y Hayama (17), quienes consiguieron determinar exactamente la posición del núcleo salival superior o del facial, que se halla, en el perro, en una zona que corresponde a la de la dilatación del plexo de la vía de Probst, representada en la figura 7.ª

Poco después Yagita (18) estudió el centro salival inferior o del glo-

sofaríngeo en el perro, y le asignó un lugar no muy lejano del plexo *R. d* de la figura 8.ª; tuvo, además, por muy verosímil, que las células de origen de los núcleos salivales forman una serie ininterrumpida entre ambos centros. Para los dos autores últimamente citados, los nervios salivales serían solamente homolaterales.

Pero el método utilizado por todos ellos—el de Nissl—no permite determinar el recorrido de los axones antes de su salida del bulbo, sien-

Fig. 9.ª—Corte frontal del bulbo raquídeo de un feto de ratón casi de término (la mitad izquierda de la figura corresponde a un plano más caudal que la derecha): *C. R.*, cuerpo restiforme; *R. e.*, raíz descendente del trigémino; *R. F.*, *N. VII*, rodilla y raíz del facial; *N. s. a.*, dos fascículos de axones verosímilmente procedentes del núcleo supratrigeminal que acompañan al nervio facial; *N. s. b.*, grueso haz radicular compuesto de axones salivales que sale del bulbo entre el nervio facial y el trigémino motor; *A*, *B*, *C*, cuatro células del núcleo salival.

do preciso para llenar esta laguna echar mano del de Golgi, y sobre todo del de Cajal (plata reducida), que los impregna, así como a las células de que parten, con una constancia absoluta, en el ratón de uno o dos días.

En cortes longitudinales, en impregnaciones afortunadas, llama poderosamente la atención una serie de células de la forma de las representadas en la figura 9.ª, que, reunidas en grupos de seis u ocho, forman una columna paralela a la vía de Probst, y de la misma longitud que ésta: es la *columna de núcleos salivales* a que alude Yagita.

En una sección frontal, las células tienen la forma de las dibujadas en la figura 9.ª; el *cuerpo* es estrellado o triangular con *dendritas* largas y espinosas y un *axón*, al que siempre hemos visto desprender una o dos colaterales terminadas dentro del núcleo.

Del recorrido ulterior del axón no puede hacerse una descripción general, puesto que no hay dos de ellos que lo tengan igual. Las células (*A*) próximas al plano del núcleo del facial poseen un cilindro-eje que, tras una rodilla análoga a la del nervio VII, vienen a constituir un nerviecillo (*N. S. b*) que sale del bulbo entre el nervio VII y el V motor; pero si irregular es su composición, más lo es su posición y salida; en unas ocasiones, las más, se ajusta a la descripción anterior; en otras escapa del bulbo por un punto mucho más bajo antes de la salida del facial, y en otros casos no llega a adquirir el volumen del de la figura, sino que sus componente, asociados en grupos de tres o cuatro axones, salen del bulbo por los puntos más diversos.

Las células de las regiones más orales hacen seguir a su cilindro-eje un recorrido longitudinal antes de agruparse en nerviecillos; los *N. S. a* de la figura 9.ª son de esta clase, y con toda verosimilitud proceden del núcleo supratrigeminal.

Tampoco faltan células que envían su axón a la rodilla del facial (*B*).

De los anteriormente descritos, unos son directos y otros (*C. e*) son cruzados; pero los primeros son, con mucho, los más abundantes.

La columna celular en cuestión posee además células asociativas de talla menor que las radiculares, y cuyo axón se bifurca, corriendo las ramas así producidas entre las células salivales y envolviéndolas con las arborizaciones de sus colaterales.

Cajal, en 1904, consideró al núcleo accesorio como un centro regulador o director de la función de la masticación, ya que sus axones, aparte de las conexiones extrabulbares que les sean propias, producen un tupidísimo plexo en torno de las células del núcleo masticador.

Con lo expuesto anteriormente viene a ganar notablemente en fuerza la hipótesis de nuestro maestro, pues demostrado queda que la excitación partida de las células piriformes del núcleo accesorio se transmite al núcleo masticador y a los salivales, consiguiéndose así la simultaneidad de la masticación y de la salivación.

Y existe un reflejo, de antiguo conocido, que viene a probar la íntima relación existente entre esos dos actos; basta la ejecución de repetidos movimientos de masticación en blanco (esto es, con la boca totalmente vacía) para que se produzca una copiosa salivación, y claro está que en este caso no puede hablarse de una acción refleja a consecuencia de excitaciones sensitivas.

Además, todas las glándulas salivales trabajan a la vez; lógico es, pues, que haya un mecanismo anatómico correspondiente a esta correlación fisiológica; a nuestro juicio, tal estaría representado, aparte de la vía de Probst, por las células asociativas de que hemos hecho mención al tratar del núcleo motor principal y de los núcleos salivales.

Que en el mecanismo de la salivación entran por mucho las impresiones gustativas (transmitidas por el glosopalatino y el glosofaríngeo) y las táctiles de la lengua (transmitidas por el trigémino), es hecho indudable; pero el mecanismo es aún bastante obscuro, y lo será mientras no conozcamos exactamente cuáles son los medios de comunicación entre los núcleos gustativos y del trigémino y los salivales; en este sentido hemos empezado ya nuevos estudios.

Bibliografía.

(1) Held: «Beiträge zur feineren Anatomie des Kleinhirns und des Hirnstammes.» *Archiv f. Anat. u. Phys.*, 1893.

(2) Grossmann: «Ueber die intrabulbären Verbindungen des Trigeminus zum Vagus.» *Obersteiner's Arbeiten*, 1906 (citado según Kohnstamm u. Quensel).

(3) van Londen: «Untersuchungen betreffend den zentralen Verlauf des Nervus Trigeminus nach intracranialer Durschneidung seines Stammes.» *Petrus Camper Deel IV. afl. 3* (citado según Willens).

(4) May and Horsley: «The mesencephalic root of the fifth nerve.» *Brain*, Part CXXX, 1910.

(5) Kohnstamm und Quensel: «Studien zur phisiologischen Anatomie des Hirnstammes.—I. Der Nucleus loci coerulei als sensibler Kern des oberen Trigeminus-Metamers.» *Journ. f. Psych. u. Neur.*, 1908.

(6) Kohnstamm: «III. Die tigrolische Methode nebst Beispielen für ihre Anvendung.» *Ibid.*, 1910.

(7) Biondi: «I nuclei d'origine e terminazzioni del nervo trigemino nell pollo.» *Riv. ital. di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia*, vol. VI, 1912.

(8) Allen: «Application of the Marchi metod to the study of the Radix mesencephali trigemini in the Guinea-pig.» *The Journal of the Comparative Neurology*, vol. 30, núm. 2, 1919.

(9) Cajal: *Hystologie du système nerveux, etc.* Paris, Maloine, 1909, tomo I.

(10) Willens: «Les noyaux masticateur et mésencéphalique du trijumeau chez le lapin.» *Le Névraxe*, vol. XII, 1911.

(11) Probst: Citado según Obersteiner, Wallenberg, Williens, etc.

(12) Wallenberg: «Sekundare Bahnen aus dem frontalem sensibeln Trigeminuskerne des Kaninchens.» *Anatomischer Anzeiger*, Bd. XXVI, 1905.

(13) Terni: «Contributo alla conoscenza del nucleo mesencephalico del nervo trigemino.» *Monitore Zoologico Italiano*, anno XXIII, 1911.

(14) Kohnstamm: «Der Nucleus salivatorius chordae tympani (nervi intermedii)», *Anat. Anz.*, Bd. XXI, 1902.

(15) Solomowicz: «Von Zentrum der Submaxillardruse.» *Neurol. Central.*, 1908.

(16) Yagita u. Hayama: «Ueber das Speichelsekretionscentrum.» *Neurol. Central.*, 1909, pág. 738.

(17) Yagita: «Weitere Untersuchungen über das Speichelzentrum.» *Anat. Anz.* Bd. XXXV, 1910.

ZUR THEORIE UND PRAXIS DER VERHEILUNG DURCHTRENNTER NERVEN

VON

ALBRECHT BETHE

AUS DEM INSTITUT FÜR ANIMALISCHE PHYSIOLOGIE (FRANKFURT-MAIN)

Als gleich am Anfang des Weltkrieges zahlreiche Nervenverletzungen mit oft weitgehender Zertrümmerung des Nerven in die Lazarette eingeliefert wurden, habe ich meine seit langem unterbrochenen Versuche über Nervenregeneration wieder aufgenommen. Über einen Teil dieser Versuche habe ich an anderen Stellen kurz berichtet, besonders über die Frage, wie man am besten grössere Nervenlücken überbrücken kann [1]. Nach allem, was bisher vorliegt, gibt zweifellos die direkte Nervennaht die besten Heilungsresultate. Wo sie nicht ohne weiteres ausführbar ist, weil die Enden zuweit auseinander liegen, kann die langsame Nervendehnung zum Erfolg führen. Die schnelle Dehnung, wie sie häufig ausgeübt wird, ist, wie ich zeigen konnte [2], unzweckmässig, da am schnellgedehnten Nerven bald wieder Spannungen auftreten, welche die Naht gefährden. An manchen Stellen des Körpers und bei grösseren Nervenlücken versagt diese Methode.

Ich habe vorgeschlagen in solchen Fällen menschliche Nerven in den Defekt einzupflanzen. Da geeignete Nerven vom lebenden Menschen nicht leicht zu gewinnen sind, habe ich geraten, *Leichennerven* zu benutzen, die vorher auf Keimfreiheit untersucht und während der Untersuchung im Eisschrank aufbewahrt werden. Im Tierexperiment hatte sich diese Methode gut bewährt. (Einpflanzung von Hundenerven, welche steril einer frischen Hundeleiche entnommen waren, und vier bis sechs Tage im Eisschrank aufgehoben wurden, bei anderen Hunden, denen experimentell eine Nervenlücke gesetzt war.) Mir liegen auch Berichte vor über einige befriedigende Erfolge mit dieser Methode am Menschen.

[1] *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1916, Nr. 42 & 43.

[2] *Deutsche Med. Woch.*, 1919, Nr. 14.

Die histologische Untersuchung solcher überlebender Nervenstücke von Hunden, welche kürzere oder längere Zeit nach der Einschaltung in einen lebenden Nerven eines anderen Hundes wieder entnommen wurden, ergab folgendes: Die Fasern des implantierten Nerven degenerieren trotz der langen Aufbewahrung ausserhalb des Tierkörpers in normaler Weise im Körper des zweiten Hundes, und zwar um so vollständiger, je dünner sie sind. Dicke Nerven zeigen die Degeneration nur in den Randpartien, während die mittleren Stränge der Nekrose verfallen. Die vom zentralen Stumpf heranwachsenden Fasern wachsen zum Teil im endoneuralen Bindegewebe des Schaltstücks weiter, bis sie an der unteren Nahtstelle den normalen peripheren Stumpf erreichen; zu einem grossen Teil finden sie aber *Anschluss an die degenerierten Fasern des eingeschalteten Stücks*. Diese enthalten also innerhalb der alten Schwannschen Scheiden neugebildete Nervenfasern, genau wie wir es bei jeder normalen Regeneration zu sehen gewohnt sind. Dieser Befund ist an Präparaten von meinen Versuchstieren durch Herrn Spielmeyer bestätigt worden.

Ich muss dies als sichergestellte Tatsache gegenüber Bielschowsky und Unger [1] aufrecht erhalten, welche der Meinung sind, dass derartige Transplantate immer zugrunde gehen, und durch Bindegewebe ersetzt werden, in welchem dann die Nervenfasern vom Zentrum her weiterwachsen sollen. Sie glauben daher, dass man ebenso gut wie überlebende Nerven der gleichen Tierart abgetötete Nerven einer anderen Tierart verwenden könne, was ich bestreite.

Um sicher zu gehen und um die einzelnen Methoden, die zur Ueberbrückung grösserer Nervenlücken angegeben sind, vergleichen zu können, habe ich Versuche angestellt, bei welchen *am selben Tier* mehrere Methoden zur Anwendung kamen. Es wurde z. B. am Tibialis der einen Seite (1) der Nerv an zwei Stellen im Abstand von 4 cm. durchschnitten und beide Schnittstellen vernäht. Beim Tibialis der anderen Seite (2) wurden 4 cm. herausgeschnitten und darauf ein fünf Tage im Eisschrank aufbewahrter Nerv eines anderen Hundes eingesetzt und mit Nähten vereinigt. In der gleichen Weise wurde am Peronäus der einen Seite (3) ein in dünnem Formol aufbewahrter und mit Kochsalzlösung ausgewaschner Hundenerv, am Peronäus der anderen Seite (4) ein ebenso behandelter Kaninchennerv eingenäht. Dann wurde das Tier verschieden lange Zeit,

[1] *Jurnal für Psychol. & Neurol.* Band 22, Ergänzungsheft Seite 267, 1917.

am Leben gelassen und bei Kurzversuchen nur histologisch untersucht, bei Versuchen, die sich über mehrere Monate erstreckten, vor der Tötung, die Regeneration auch physiologisch geprüft. Hierzu wurden die Nerven frei gelegt und die Reizschwellen in der Narbe und oberhalb und unterhalb derselben mit faradischen Strömen festgestellt. Ausserdem wurde bei starken Strömen untersucht, wie stark und wie vollständig die Muskulatur erregt wurde.

Bei der histologischen Untersuchung wurde das Cajalsche Verfahren und die Markscheidenfärbung mit Osmiumsäure angewandt. Bei Kurzversuchen (8-40 Tage) wurde festgestellt, wie weit die Neurotisation des eingeschalteten Stücks resp. des peripheren Nervenendes im Cajalbild fortgeschritten war. Bei den langdauernden Versuchen wurde der grössere Wert auf die Vollständigkeit der Neurotisation besonders im Markscheidenbild gelegt.

Immer zeigte sich, dass die Regeneration bei Einschaltung eines überlebenden Nervenstücks (2) etwa ebenso schnell und ausgiebig erfolgt, wie bei doppelter Durchschneidung (1). Dagegen ging die Regeneration bei Einschaltung eines abgetöteten Nervenstücks (3 und 4), das stets der Nekrose verfällt, sehr viel langsamer und unvollständiger von statten. Hier liegen in der Tat die neugebildeten Fasern *nie* in den Resten der alten Nervenröhren, sondern im neu gebildeten Bindegewebe. (Bei Anwendung von Borsäure statt Formol oder von pasteurisierten Nerven ist der Erfolg, soweit meine Versuche reichen, nicht günstiger.)

Diese Versuche zeigen wieder, wie wichtig für eine erfolgreiche Regeneration das Material ist, welches nach der Degeneration der Nervenfasern zurückbleibt. Es nimmt unmittelbar an den Regenerationsprozessen teil. Diese von mir und einigen anderen schon seit langem verfochtene Ansicht bricht sich immer mehr Bahn [1]. Im Besonderen sind es die Schwannschen Zellen, denen eine grössere Bedeutung zugeschrieben werden muss. Ob sie nur gutes Nährmaterial für die auswachsenden Fasern hergeben, oder ob sie, wie ich es für wahrscheinlicher halte, sich in Nervenfasern unter dem Einfluss des Zentrums umbilden, darüber gehen die Ansichten noch auseinander.

Eine Bedeutung für diese Frage dürfte Vergleichsversuchen zukommen, welche ich in folgender Weise angestellt habe: Beide Tibiales und

[1] Siehe z. B. Spielmeyer: *Zeitschr. f. Neurol. & Psychiatrie.* Bd. 36, 1917, 421, und Edinger: *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde*, Bd. 58, 1918. Seite 1.

beide Peronäi wurden durchschnitten. Der eine centrale Stumpf (a) wurde mit seinem peripheren Ende durch Naht verbunden. Ein anderer (b) wurde in ein leeres Colodiumröhrchen hineingelegt. Ein dritter Nerv (c) kam in ein Röhrchen, das nach Edingers Angaben mit Agar gefüllt war und der vierte (d) kam in ein Röhrchen mit Gelatinegallerte. Zwei bis drei Wochen nach der Operation wurden die Tiere getötet und die Nerven nach Cajal gefärbt. Auf den Schnitten wurde gemessen, wie weit von der Durchschneidungsstelle entfernt noch regenerierte Fasern zu finden waren.

In einem Falle (18 Tage nach Operation) betrug diese Entfernung z. B. bei direkter Naht (a) 15 mm., beim leeren Rohr (b) cca. 4,5 mm., beim Gelatinerohr (d) 2-3 mm. und beim Agarrohr (c) nur cca. 1,5 mm. Agar gab also bei Weitem die schlechtesten Resultate. Hier wie bei Gelatine und leerem Rohr muss erst eine Einwucherung von Bindegewebe und Schwannschen Zellen stattfinden, was bei direkter Naht unnötig ist. Dem Vorwachsen dieser Elemente bereitet aber offenbar jede Füllung des Rohrs ein Hinderniss. (Besonders ungünstig für das Wachsen sind auch Blutcoagula, denen sowohl das Bindegewebe wie auch die nachwachsenden Nervenfasern nach Möglichkeit ausweichen.)

Ein Auswachsen der Nervenfasern findet immer nur nach solchen Orten hin statt, wo perineurales Bindegewebe und Schwannsche-Zellen vorhanden sind. Sie schreiten stets, wie schon Edinger und früher ich und andre betont haben, den Nervenfasern voraus. Von Schwannschen-Zellen freie Nervenfasern habe ich nie mit Sicherheit feststellen können. Besonders am freien Ende der Nervenfasern sitzt fast regelmässig ein Schwannscher Kern.

Auffallend ist nun bei einem solchen Vergleich das Verhalten der Nervenfasern selbst. Dort, wo Widerstände vorhanden sind (also in Agar und Gelatine, bedeutend weniger beim leeren Rohr) findet man *massenhaft* auf allen Stellen des Vorwachsens Cajalsche *Wachstumskeulen* und *Spiralen*. Bei guter Nervennaht finde ich solche Gebilde sehr viel seltener und zwar fast immer nur *in der Narbe selbst*. Darüber hinaus finden sie sich im neurotisierten peripheren Stumpf mit Sicherheit immer nur (und zwar vereinzelt) im Bindegewebe. Bei den Fasern aber, welche den Anschluss an alte Schwannsche Zellen gefunden haben, werden sie vermisst. Hier werden die gefärbten Axenzylinder in der Gegend, wo dieselben spärlicher werden, dünnner, und können dann nicht weiter verfolgt werden. Keulen fehlen aber endweder ganz oder sind ausserordentlich selten. *Wären die Keulen das natürliche Wachstumsende, so müssten*

sie in dieser Gegend auch in den alten Fasern sehr häufig sein. Natürlich kann man den Einwand machen, dass die Silberreaktion in den alten Schwannschen Scheiden unvollständiger erfolgt als im freien Gewebe. Diese Deutung kommt mir aber gezwungen vor. Ich möchte daher doch wieder auf meine schon früher geäusserte Ansicht zurückkommen, dass die Wachstumskeulen nur dort auftreten, wo ein Wachstumshindernis besteht, und dass sie, sowie die Fasern in alte Schwannsche Zellen eingetreten sind, nicht notwendiger Weise zum Bilde der normalen Regeneration, hinzugehören. Bei der normalen Regeneration halte ich es immer noch für wahrscheinlich, dass nicht, wie unser hochverehrter College Ramón y Cajal annimmt, ein Auswachsen der vom Zentrum kommenden Fasern in die Schwannschen Zellen hinein stattfindet, sondern dass sich das Protoplasma derselben in Nervenfasern umbildet [1].

Resumen.

Con el principio de la guerra mundial, pudo reanudar sus trabajos sobre la regeneración nerviosa en los heridos con grandes destrozos de los nervios, que llegaban a los lazaretos. Los mejores resultados los obtuvo con la sutura nerviosa; pero si los cabos estaban demasiado alejados, se ayudaba de la extensión lenta, pues en la rápida aparecen pronto tirantezes. Para grandes pérdidas, ha utilizado injertos de nervios de cadáveres, sin microbios y mantenidos en helera, método que había ensayado previamente en perros.

La experimentación en los perros le ha demostrado, examinando los injertos y suturas con el método de Cajal y el ácido ósmico, que la regeneración en los injertos vivos es tan completa y rápida como en la doble sutura; en los injertos muertos (formol), mucho más lenta e incompleta. Un crecimiento de las fibras nerviosas sólo tiene lugar hacia aquellos lugares donde existen células conectivas y de Schwann. Las mazas de crecimiento y espirales son numerosas cuando hay obstáculos, y en la sutura casi siempre sólo en la cicatriz, no constituyendo una imagen de la regeneración normal. En ésta estima probable una formación de las fibras nerviosas a expensas de las células de Schwann.

[1] Eine genaue Beschreibung der hier erwähnten Befunde ist an anderer Stelle in Aussicht genommen.

EL PROBLEMA DE LA REDUCCIÓN CROMÁTICA EN LA ESPERMATOGÉNESIS DE «DENDROCŒLUM LACTEUM» OERST

POR EL

Dr. MANUEL BORDÁS, Sch. P.

Introducción.

En mayo de este mismo año terminamos nuestro estudio sobre la *Profase de reducción en la ovogénesis de Dendrocœlum lacteum;* y al publicarlo en agosto último dejamos apuntada la idea de que teníamos la esperanza de llegar a conclusiones parecidas en el estudio de la espermatogénesis del mismo animal. Y en efecto, como verá el lector en el presente trabajo, el estudio de la reducción en los elementos masculinos sigue un proceso conforme en un todo con el descrito en los elementos reproductores femeninos, salvo, claro está, las pequeñas diferencias impuestas por el gran crecimiento propio del ovocito; crecimiento que apenas se deja sentir en el espermatocito.

Los ejemplares estudiados proceden en su mayoría de Lovaina (Bélgica), en donde los fijamos en 1911 en el líquido de Carnoy, durante nuestra estancia en el laboratorio que lleva el nombre de dicho distinguidísimo citólogo. Otros ejemplares proceden de Madrid, y los recogimos en algunas regatas de Puerta de Hierro y de la Real Casa de Campo, y fueron fijados en los líquidos de Bouin, Zenker y Flemming débil.

La coloración más generalmente empleada ha sido la hematoxilina férrica de Heidenhain, combinada con la eosina como color de contraste. También hemos usado la hematoxilina de Delafield y la safranina. Las más excelentes preparaciones las hemos obtenido con el líquido fijador de Carnoy y la coloración con la hematoxilina férrica de Heidenhain. Los cortes están todos hechos a 5 μ.

Pocas palabras hemos de decir con respecto a los autores que nos han precedido en el estudio de este punto, pues solamente Gelei se ha ocupado en ello directamente, y no nos ha sido posible consultar su trabajo. Según la revista-resumen publicada por E. Browne, Gelei encuentra 14 cromosomas en el espermatogonio y siete en el primer cito. Este reresultado disiente de los nuestros, y por eso mismo hace más sensible que no hayamos podido tener a mano sus páginas.

Arnold, según el mismo E. Browne, encuentra ocho cromosomas en el espermátido.

Schleip, sólo de un modo incidental, menciona ocho cromosomas en el primero y segundo cito; pero, como su excelente trabajo versa sobre *Pla. gonocephala*, no dice nada con respecto al modo como se lleva a término el proceso reductor.

Estructura del testículo.

Los órganos reproductores masculinos de *Dendr. lacteum* constan de glándulas, vasos deferentes y vesículas seminales.

Las glándulas son pequeñas y redondeadas; están distribuídas a los lados del cuerpo (fig. *A*), excepto en su extremo caudal, y colocadas indiferentemente en la parte superior e inferior del canal digestivo, entre los ciegos del mismo, si bien abundan algo más en el plano ventral. Según Lang, las glándulas testiculares derivan de una diferenciación del canal digestivo, de manera que serían de origen endodérmico. Iijima opina en cambio que son de origen mesodérmico, pues, según sus observaciones, las primitivas glándulas no tienen ningún contacto con dicho canal. Realmente, a nuestro modo de ver, el origen de estas glándulas masculinas parece ser el mismo que el de los ovarios, a saber: una simple diferenciación del mesodermo que rellena la mayor parte del cuerpo del animal. Mattiesen dice también a este propósito que encuentra que los testículos se presentan como acumulaciones bien circunscritas y redondeadas del mesénquima general.

Primeramente, la glándula se presenta como una masa sólida, cuyas células son de mayor tamaño que las restantes del mesénquima, como ya advirtieron Lang e Iijima. El desarrollo comienza a manifestarse a partir del centro, y de ahí se propaga a la periferia, como sucede en los ovarios.

De esto resulta que los estados de maduración más avanzados se encuentran siempre hacia el centro de la glándula. Por fin, cuando los espermátidos se desprenden y adquieren movimiento autónomo, queda en el centro una cavidad (fig. *B*), cuyas paredes están formadas por una capa de células que se encuentran en los estados de maduración más retrasados. Cuando todas las células han llegado al término de su desarrollo, desaparece la glándula testicular, sin que quede de ella el menor rastro, pues a medida que va menguando su tamaño es ocupado el espacio que deja por el tejido del mesénquima circundante.

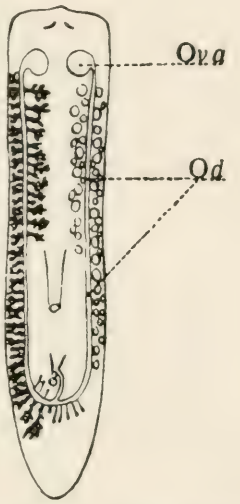


Fig. 11. — *Dendrocoelum lacteum* Oerst.: *Ova.*, ovario; *Od.*, oviducto. A lo largo de este oviducto se han dibujado las glándulas testiculares. A lo largo del otro, las glándulas lecíticas en negro.

El límite exterior de la glándula está determinado por el tejido que la rodea, el cual da lugar a la formación de una efímera membrana. Iijima, tomándolo de Lang, advierte que las glándulas testiculares, al principio de su formación, están situadas en una laguna del mesénquima. Después añade que a lo más las células madres se encuentran rodeadas de una *tunica propria*, que evidentemente corresponde a la fina formación fibrilar descrita por Kennel (1879) y a la membrana envolvente de Moseley (1874). También Minot (1877) sostiene la existencia de una cápsula que rodea las glándulas; pero, como advierte Iijima, todas estas formaciones no son más que el mismo mesénquima conjuntivo que rodea la glándula. Sabussow en *Pla. wytegrensis*, y Stoppenbrink en *Pla. gonocephala* admiten asimismo la existencia de una fina membrana, y en cambio Schleip hace constar que en la *Pla. gonocephala* los límites del testículo con el mesénquima están simplemente determinados por un conjunto de células, cuyo protoplasma presenta la misma estructura y toma la misma coloración que las células testiculares; de tal manera que en el límite del folículo existen unas células, acerca de las cuales es dudoso determinar si pertenecen al mesénquima o al testículo.

Según el parecer de Sabussow, Stoppenbrink y Sedgwick, de cada glándula testicular sale un fino canalillo por el que pasan los espermatozoos a las vesículas seminales. Estos canales ha sido diversamente desig-

nados por estos autores: Sabussow los llama vasos deferentes y Stoppenbrink canales eferentes. Sedgwick dice además que es muy posible que no existan tales canales, ni vasos, sino que los espermatozoos se abren paso

Fig. *B.*—Corte de una glándula testicular. La periferia está formada por una capa de espermatocitos en diversos estados de desarrollo de la profase. La cavidad central está ocupada por espermatocitos y espermatozoos en las últimas fases de desarrollo. × 630.

a través del mesénquima hasta llegar a las vesículas seminales. Por de pronto estos mismos autores ya advierten que este canalillo únicamente es visible cuando se encuentra lleno y dilatado por los espermatozoos.

Nosotros nos hemos logrado ver tales canales.

Las vesículas seminales, llamadas por algunos autores vasos deferentes, son dos y están colocadas a los lados del cuerpo; pero no recorren

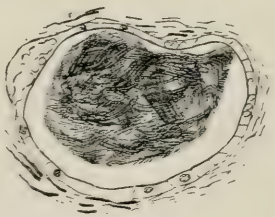


Fig. *C.*—Corte transversal de una vesícula seminal. La cavidad está ocupada por multitud de espermatozoos maduros filiformes. × 200.

toda la longitud ocupada por las glándulas testiculares, sino que sólo se extienden desde la región media del cuerpo hasta que se abren en la cavidad del pene. Tienen la forma de ciegos ensanchados por el fondo,

que paulatinamente van reduciendo su diámetro a medida que avanzan hacia la parte posterior del cuerpo, y convergen en la línea media ventral. Sus paredes están constituídas por una capa de células aplanadas, desprovistas de cirros vibrátiles (fig. *C*). No existe musculatura.

La entrada de los espermatozoos maduros en estas vesículas es distinta, según se trate de los formados en las glándulas próximas a estas mismas vesículas o en las apartadas. Cuando las glándulas están próximas, la entrada tiene lugar por aberturas laterales que se forman momentáneamente en las paredes de las vesículas. Éstas, en la época de la madurez, se encuentran repletas de espermatozoos, que tienen la forma de largos filamentos de 0,2 mm., sin que sea posible distinguir en ellos una

Fig. *D*.—Corte transversal de un oviducto *(ovd.)* en contacto con una masa de espermatozoos. La cavidad del oviducto ya está en parte ocupada por otros espermatozoos. × 230.

Fig. *E*.—El mismo oviducto de la figura *D*, cortado algo más inferiormente. Los espermatozoos se han abierto paso a través de la pared del oviducto y penetran en su interior. × 230.

cabeza propiamente dicha. Los espermatozoos formados en las glándulas que están apartadas de las vesículas seminales son expulsados al exterior del testículo, según Iijima, juntamente con las células lecíticas, con las cuales vienen a constituir como una masa. Las células lecíticas van a parar al oviducto para reunirse con los óvulos y formar la freza. De aquí que los oviductos se encuentren llenos de espermatozoos, como dijimos en otro trabajo al exponer nuestras observaciones sobre la estructura del ovario.

Por nuestra parte hemos encontrado otro camino para la entrada de los espermatozoos en el oviducto. Recuérdese que las glándulas testiculares están todas colocadas a lo largo de dicho canal. Pues bien: los espermatozoos formados en las que están apartadas de las vesículas seminales y del oviducto, van abriéndose paso (fig. *D*) por entre el mesénquima hasta ponerse en contacto inmediato con las paredes del oviducto. Las células de esta pared se apartan (o tal vez se destruyen) (fig. *E*), y el ovi-

ducto presenta así una abertura longitudinal en comunicación con la cavidad del mesénquima ocupada por los espermatozoos. Así se explica su gran abundancia en el interior de los oviductos, pues son muy numerosas las glándulas que deben enviar sus productos por este procedimiento.

Período gonial.

Con respecto al período gonial, hemos de repetir aquí las mismas observaciones que expusimos al describir la profase de reducción en la ovogénesis, o sea, que a causa sin duda del poco tiempo que dura el período gonial, es casi imposible encontrar células en ese estado preparatorio. Schleip, en la espermatogénesis de *Pla. gonocephala*, y todos los autores que han estudiado las cinesis de reducción en los Planáridos hacen notar lo mismo. Schleip advierte que de las células del mesénquima que forman el *syncitium* de células testiculares, unas pasan directamente a citos sin atravesar el período gonial, mientras que otras entran en este período. A esto podemos añadir que la escasez de células en el período gonial, anotada por todos los autores, da motivo para sospechar que la mayoría de las células del *syncitium* pasan directamente a citarias, y sólo por excepción algunos de esos elementos entran en el período gonial.

Unicamente hemos podido encontrar una división que consideramos como gonial. Es la representada en la figura 1.ª En esta anafase los cromosomas son evidentemente de longitudes diversas; pero no podemos concretar si se corresponden por pares los de un grupo con los del otro, como ha sido observado en otros muchos casos. La diversa longitud que presentan estos cromosomas y el encontrarse mezclados indiferentemente los más largos con los que no lo son tanto, son pruebas de que dentro de cada grupo polar no existe ningún aparejamiento entre los mismos, como tendría que suceder según la teoría sostenida por Dehorne acerca de la división celular.

En uno de los polos se distinguen claramente dos centrosomas en contacto, o muy próximos, a la membrana celular, y en el otro polo hay otro centrosoma, colocado algo al interior en el seno del protoplasma.

Período meiótico o de reducción.

En la exposición de los diversos estados por los que pasan las células durante el período meiótico o de reducción seguiremos el mismo método que hemos adoptado en otras publicaciones nuestras sobre el mismo tema.

Toda la dificultad del problema reductor queda limitada a la interpretación de la profase, durante la cual tiene lugar la preparación de los cromosomas *gemini* o de doble valor, que se colocan en la placa ecuatorial durante la metafase I. La metafase y anafase siguientes no hacen más que ordenar y repartir los cromosomas que han sido preparados por el largo proceso de la profase. Y esta ordenación y reparto se hacen rápidamente. En efecto, la mayor parte de células citarias, en un corte cualquiera de testículo, se encuentran en período profásico, mientras que son muy escasas las que están en metafase o anafase. Lo cual prueba que estos dos últimos tiempos de la división celular deben de verificarse súbitamente, tan pronto como los cromosomas están en disposición de separarse en sus dos partes componentes. De aquí que la mayor parte de nuestras observaciones se dirija principalmente a dilucidar el proceso profásico de los elementos cromatínicos.

En la profase de reducción hay siempre un estado durante el cual los cromosomas se presentan con gran claridad y, en la mayoría de los casos, también con independencia evidente. Este estado es el conocido con el nombre de *paquinema*, que, como indica la misma palabra, se caracteriza por el grosor de los cromosomas; grosor que casi siempre puede estimarse como el doble del que dichos elementos presentan en estados inmediatamente anteriores. Al mismo tiempo, en este estado tiene lugar un fenómeno de extraordinaria importancia biológica. El número de filamentos, que podemos llamar cromosomas (aunque sin prejuzgar la cuestión sobre el significado de estos cordones gruesos), es igual al que más tarde encontraremos en la metafase I de reducción. Y como en esta metafase está ya evidentemente reducido el número de cromosomas, es claro que también en el paquinema estamos en presencia del número reducido, si bien la reducción no se llevará a término efectivo hasta la primera o segunda anafase, según los casos, siendo, por consiguiente, el paquinema un estado pseudorreduccional.

¿Cómo ha tenido lugar este engrosamiento y reducción en número de los elementos cromatínicos? Según algunos autores, esto tiene lugar simplemente porque los filamentos, que se ven al principio de la profase, han acortado su longitud, y, no aumentando sensiblemente de volumen, ha tenido que aumentar necesariamente su grosor para conservar la misma cantidad de materia cromatínica. Pero, si esto es cierto, y teniendo además en cuenta lo que acabamos de decir respecto al número de cordones, que ya aparece reducido a mitad en el paquinema, sería preciso que también en estados anteriores al engrosamiento se encontrase en las células el número reducido de cromosomas. ¿Cuándo, pues, se ha verificado la reducción desde el número normal y diploide al reducido y haploide? En la opinión que hemos apuntado, esto habrá tenido lugar durante la última telofase gonial, que ha precedido al paso o transformación de las células goniales en citarias. En este caso, el estado que exigiría más detallada observación sería el de la última telofase gonial, por ser el que encerraría el secreto del proceso reductor.

Otros autores son partidarios de que en los estados anteriores al paquinema los filamentos cromatínicos se encuentran en el mismo número que en las células somáticas ordinarias, siendo esos filamentos los mismos cromosomas goniales, que han conservado su individualidad a través de la última telofase precedente. Estos filamentos se conjugan de dos en dos, y así conjugados se presentan en el paquinema, constituyendo los gruesos cordones característicos de este estado. También en esta interpretación es de gran importancia el estudio detallado del tránsito desde la última telofase gonial a los primeros estados de la profase citaria subsiguiente, para poder concretar con certeza si los filamentos cromatínicos, que aparecen, son individualmente los mismos que se hicieron invisibles al rehacerse los dos núcleos-hijos de la precedente división.

Desgraciadamente, en el caso de *Dendrocœlum lacteum*, ni en la ovogénesis (como hemos hecho notar en otro trabajo), ni en la espermatogénesis nos ha sido posible a nosotros, ni a ningún otro autor, el investigar con el debido detalle ese estado importantísimo del problema reductor en ningún Planárido. Las células del período gonial son escasísimas, y hasta sospechamos que estas células no se distinguen de las restantes del mesénquima, sino que esas mismas células del mesénquima general del cuerpo entran en la categoría de células citarias sin pasar por un verda-

dero período gonial. Sólo excepcionalmente alguna que otra se presenta en estado de división, como el representado en la figura 1.ª

Así, pues, nos vemos precisados a limitar nuestras investigaciones al período meiótico o de reducción. Tomando, pues, el estado del paquinema como el culminante de todas las transformaciones que experimentan las células citarias, dividiremos el proceso reductor en las siguientes fases y estados:

Profase..
- Estados prepaquiténicos..
  - Salida del reposo citario.
  - Leptonema.
  - Zigonema.
- Estados paquiténicos.....
  - Sindesis y sinapsis.
  - Paquinema.
- Estados postpaquiténicos.
  - Estrepsinema.
  - Diacinesis.
  - Segunda contracción.

Metafase.—Colocación y forma de los cromosomas.
Anafase.—Separación de las dos mitades de cada cromosoma.

Acerca del significado de las palabras *sindesis* y *sinapsis* remitimos al lector a lo que dejamos dicho en el estudio de la ovogénesis de este mismo animal. Unicamente diremos que por ahora nos atenemos a la significación etimológica de los vocablos, reservando el nombre de *sinapsis*, no para designar la conjugación misma de los cromosomas, como hacen algunos autores, sino el apelotonamiento y desplazamiento lateral que ofrece en algunos casos la masa cromatínica hacia un lado del núcleo, y que se observa en estados próximos, anteriores o posteriores, al paquinema. En nuestro examen de la espermatogénesis no hemos encontrado la sinapsis, que es, en cambio, tan manifiesta en la ovogénesis.

La importancia de este estudio es cada día mayor, a causa de la tendencia que hay en atribuir a los cromosomas el oficio de portadores de los caracteres mendelianos en el problema de la herencia. Tendencia que, como dice Caullery, ha tiranizado durante los últimos veinte años los ánimos de los biólogos. Por nuestra parte, queremos advertir con el mismo autor que no es lógico circunscribir exclusivamente en estos elementos nucleares todo el complicado problema de la herencia; pues es muy posible que otros elementos celulares, tal vez hasta ahora no sospechados, y refractarios por de pronto a los procedimientos actuales de la técnica, sean también los que cooperen en gran parte a la transmisión de dichos caracteres. Por de pronto muchos autores adjudican este papel de un modo principalísimo a las mitocondrias, si bien su modo de portarse en la división celular y su repartición en las células-hijas hablan, en opinión de

Hogben, en contra de semejante interpretación. Por eso la atención que durante unos años se había orientado hacia el estudio de esos elementos, tan delicadamente descritos por Meves y Benda, ha vuelto a polarizarse hacia los cromosomas, cuyo estudio no decae en importancia.

Estados prepaquiténicos.

Salida del reposo citario.—El reposo citario está en íntima conexión con la última telofase gonial, pues este reposo no es otra cosa más que el núcleo-hijo de la división anterior, que se encuentra en un estado en el que la cromatina se hace invisible en el estroma nuclear. No habiéndonos sido posible observar ninguna telofase gonial, es evidente que tampoco hemos podido sorprender ningún núcleo en reposo absoluto. En todos los núcleos de las células que forman la glándula testicular de *Deudr. lacteum* la cromatina está siempre en un estado más o menos visible, que hace que no podamos aceptar ningún núcleo como en un estado de reposo total.

La *salida del reposo* tiene lugar bajo dos tipos diferentes. En unos núcleos, la cromatina comienza a presentarse en forma de trocitos dispersos por la cavidad nuclear (fig. 2.ª), y que a veces están reunidos, al menos aparentemente, por pares, con pequeñas anastomosis que relacionan los dos que forman el mismo par. Estas anastomosis aumentan sensiblemente (figura 3.ª, *a* y *b*) y producen la impresión de que se trata de una banda o cinta de estructura que podríamos llamar escaleriforme. Sin embargo, una observación atenta y cuidadosa de algunas bandas, en las que se ha concretado y definido con más claridad la cromatina, nos enseña que estas trabéculas son tan sólo aparentes, y que lo que en realidad se verifica es que esa banda tiene la forma de cinta que presenta vueltas en espiral, y la cromatina se precipita con más abundancia en los bordes de la misma. Este fenómeno ha sido descrito por muchos autores, y sobre todo por Della Valle, que lo ha aprovechado para aclarar determinadas formas y fenómenos que se observan a veces en los cromosomas. La cinta, como hemos indicado, parece constituída por dos filamentos que corren más o menos paralelamente uno al otro, y que se entrecruzan formando espirales. Cuando sus bordes se presentan de canto, lo cual tiene lugar al verificarse el cruce, se presentan en proyección como trabéculas que van de

un lado al otro, y comunican al conjunto ese aspecto escaleriforme. Algo de lo que decimos se deja adivinar en el núcleo de la figura 3.ª, *b;* pero más claramente se comprenderá nuestra idea en la adjunta figura *F*, que representa tres cromosomas de la profase de una división ordinaria del epitelio peritoneal de *Salamandra maculosa*, que, por ser de un tamaño considerable, permiten un análisis más detallado de su estructura, como lo ha hecho Della Valle. Si bien hemos de advertir que los cromosomas de nuestras figuras 2.ª y 3.ª no son cromosomas definitivos, o como si

Fig. *F*.—Cromosomas del endotelio peritoneal de la larva de *Salamandra maculosa* arrollados helicoidalmente al principio de la profase (Della Valle). El cromosoma superior presenta cuatro torsiones dextrorsas; el de la izquierda catorce, también dextrorsas; y el de la derecha, tres dextrorsas y seis sinistrorsas.

dijéramos adultos, sino la primera aparición visible de los mismos en el seno del núcleoplasma.

Una cuestión importantísima va involucrada en la aparición de los cromosomas en la profase. Estos elementos cromatínicos, que comienzan a hacerse visibles, ¿se forman realmente *ex novo* del material cromático, o bien no hacen más que revelarse ante los reactivos, pero existiendo en realidad en una especie de estado latente? Es decir, las células-hijas de la última división gonial (y lo mismo puede preguntarse de cualquiera mitosis), ¿heredan de la célula-madre simplemente una cantidad determinada de material cromático disuelto en el jugo nuclear, o bien heredan un número determinado y fijo de cromosomas-individuos, que quedaron en estado latente, pero no destruídos, durante la telofase y reposo citario subsiguientes? Y concretando más la pregunta, diremos: los cromosomas que aquí aparecen en esa forma de cintas, ¿se constituyen *ex novo* actualmente, o son los mismos cromosomas de la última división gonial? Este es precisamente el punto capital de la teoría de la persistencia e individualidad

de los cromosomas, defendida por Weismann, Wilson y Boveri, y admitida por gran número de citólogos.

Para poder aprontar algún dato en favor o en contra de esta teoría, no nos ofrece la espermatogénesis de *Dendr. lacteum* ninguna proporción en este primer estado de la profase citaria, pues, para que el dato fuera objetivamente valedero, sería preciso haber estudiado la telofase precedente, que, como dejamos indicado, no ha podido ser observada por ningún autor.

Otra manera de presentarse la cromatina en el estado de la salida del reposo consiste en una infinidad de granos sumamente diminutos (fig. 4.ª), dispersos por todo el núcleo. Esta disposición de los granitos no es, sin embargo, arbitraria, no es una informe congerie de granos lo que se ofrece a la observación, sino que están formando líneas más o menos determinadas, como si estos granitos aparecieran sobre un filamento invisible, a modo de cuentas de un rosario engarzadas en un hilo de vidrio. A pesar de haber empleado varios reactivos propios para hacer resaltar la estructura del estroma nuclear, no hemos podido distinguir ningún filamento de linina que mantenga ordenados esos granitos. Pero el hecho de que así se presenten y se mantengan, da sobrado fundamento para sospechar la existencia de ese andamio sobre el que se ordenan los primitivos granos de cromatina. Esta suposición queda ampliamente confirmada por los estados siguientes que vamos a describir.

En los núcleos de la salida del reposo citario se distinguen uno o dos nucléolos (figs. 2.ª y 3.ª) que están aislados de las bandas cromatínicas, pues aunque en alguna de dichas figuras (fig. 3.ª, *b*) parece que algún nucléolo se encuentra depositado encima de ellas, esto es efecto de la proyección con que se presenta.

El protoplasma de estas células es granujiento y uniforme, no ofreciendo ninguna particularidad digna de mención.

La membrana nuclear unas veces se destaca bien visible (figs. 2.ª y 3.ª), mientras que otras no es posible distinguirla (fig. 4.ª).

Las dimensiones de estas células son:

Figura 2.ª: diámetro mayor de la célula, 12,5 μ; íd. del núcleo, 9,0 μ.
Figura 3.ª: diámetro mayor de la célula *a*, 11,0 μ; íd. del núcleo, 6,5 μ.
Figura 4.ª: diámetro mayor de la célula, 11,0 μ; íd. del núcleo, 6,5 μ.

Leptonema.—Los granitos de cromatina aumentan en número al mismo tiempo que se hace visible el hilo que los mantiene unidos, con lo

cual se origina una serie de filamentos, que cruzan la cavidad nuclear en todas las direcciones posibles, constituyendo el llamado *ovillo nuclear* (figura 5.ª, *a* y *b*). Se distinguen perfectamente algunos filamentos, cuyos extremos están libres en el límite del ovillo; pero no es posible discernir si en el interior del pelotón filamentoso se encuentran también algunas extremidades libres. De aquí que no se pueda determinar si el número de esos extremos libres corresponde al de filamentos cromatínicos propios del *Dendrocœlum*, que son 16, y, por consiguiente, no se puede deducir con certeza si se trata de un solo filamento, arrollado muchas veces sobre sí mismo, o si de muchos filamentos mutuamente entrelazados. En el primer caso, los extremos libres que claramente se distinguen podrían ser cosa accidental, o bien efecto de la acción del micrótomo.

El tamaño de los granos y el espesor del ovillo aumentan de una manera considerable, presentándose un estado de leptonema típico, en el que el ovillo está evidentemente constituído por uno o varios filamentos de aspecto perfectísimamente arrosariado y sin orientación determinada (figura 6.ª).

Al terminar este estado, el ovillo está repleto de filamentos, que forman una masa tan nutrida (fig. 7.ª, *a*), que la independencia de cada uno sólo es posible verla con relativa claridad en las inflexiones que forman en los bordes de la masa.

Si en lugar de considerar todo el conjunto del ovillo detenemos la atención sobre algunos filamentos, se puede observar que en muchas ocasiones se corresponden de dos en dos, formando dos líneas más o menos paralelas (fig. 8.ª), con correspondencia hasta en la posición de los granos de cromatina. Si en muchos núcleos que están en un grado de desarrollo próximo al representado en la figura 7.ª, *a*, no es posible distinguir este incipiente paralelismo, eso es debido a la abundancia y espesor del ovillo.

El nucléolo es muy pequeño en algunos casos, como en la figura 5.ª, *a*; en otros ya se destaca bien visible, como en la figura 5.ª, *b*. Siempre es redondeado y uniforme; y a causa de la abundancia y del apelotonamiento en que se encuentran los filamentos cromatínicos, es imposible en muchos casos determinar con certeza si está en contacto con los mismos, o bien si ocupa una región desprovista de ellos, como sucede en otros casos.

En el protoplasma se ve alguno que otro grano grueso distinto del fondo general.

En la figura 7.ª, *a*, encontramos por primera vez el centrosoma evidentemente dividido en dos centrosomas-hijos, en contacto o muy próximos a la membrana nuclear, y contenidos en el interior de una vesícula alargada. La forma alargada de esta vesícula es una prueba de la división que se ha realizado en el centrosoma primitivo. También en la figura 6.ª se distinguen dos pequeños granitos en el seno del protoplasma y apartados de la membrana nuclear; pero como no se encuentran rodeados de ninguna vesícula, no nos atrevemos a tomarlos como centrosomas, aunque tampoco negamos la posibilidad de que lo sean.

Durante la formación de los elementos masculinos es muy escaso el crecimiento que experimenta la célula en su conjunto, sobre todo si lo comparamos con el extraordinario que presenta el elemento femenino. Sin embargo, iremos dando sucesivamente las dimensiones de las diversas células, pues esas diferencias de tamaño, aunque pequeñas, pueden proporcionarnos un medio con que fijar los términos de la serie en el desarrollo espermatocitario:

Figura 5.ª, *b*: diámetro mayor de la célula, 12,5 μ; íd. del núcleo, 8,0 μ.
Figura 6.ª: diámetro mayor de la célula, 16,4 μ; íd. del núcleo, 9,8 μ.
Figura 7.ª, *a*: diámetro mayor de la célula, 12,4 μ; íd. del núcleo, 9,8 μ.

Zigonema.—La colocación algún tanto paralela de los filamentos que hemos visto en los núcleos precedentes llega a su máximum en los que pertenecen al *zigonema*. Las figuras 9.ª, 7.ª, *b*, y 10 son ejemplos de este estado, de cuya existencia no es posible dudar, dada la abundancia con que se le observa y, sobre todo, dados los núcleos de la sindesis que encontraremos inmediatamente. El paso de los leptonemas puros (figs. 6.ª y 7.ª, *a*) a los núcleos sindéticos (figs. 11, 12 y 13) se explica satisfactoriamente por la presencia de los núcleos zigoténicos (figs. 9.ª, 7.ª, *b*, y 10).

El filamento o filamentos que constituyen el ovillo nuclear (ya hemos dicho que en el leptonema es imposible determinar con certeza la continuidad o segmentación del ovillo) se orientan hacia un polo del núcleo, aproximándose a la membrana como atraídos hacia ella. Al orientarse quedan claramente convergentes o paralelos, constituyendo el núcleo típico designado por Grégoire y los dos Schreiner con el nombre de *zigonema* o núcleos zigoténicos.

Podemos distinguir dos formas de estos núcleos, correlativas a las dos formas que hemos encontrado en la salida del reposo citario. Los núcleos de la figura 9.ª se corresponden con los de las figuras 2.ª y 3.ª, *a*, *b*. Ambos proceden de un ejemplar pequeño de *Dendrocœlum* [1]. Los filamentos apareados no sólo se orientan hacia un lado del núcleo, sino que se presentan algo convergentes, mientras que por la parte opuesta se distienden por el resto de la cavidad, siguiendo inflexiones angulosas y muy variadas. En la región de convergencia no es posible distinguir ningún extremo libre. La otra forma de núcleos zigoténicos (fig. 7.ª, *b*) se corresponde con los de las figuras 5.ª, *b*, 6.ª y 7.ª, *a*. Los filamentos arrosariados están en su mayor parte en la misma dirección, orientados hacia el lado en el que se encuentra también el nucléolo. Tampoco aquí es posible determinar si estamos en presencia de un sôlo filamento sumamente largo y doblado en espirales paralelas y orientadas, como quiere Stieve para el caso del *Proteus anguinus*, o bien en presencia de muchos filamentos doblados en U, cuyos lados se ponen próximos y paralelos, en tanto que la parte media queda irregularmente dispersa por el resto de la cavidad nuclear.

[1] Los Planáridos presentan variaciones enormes de tamaño dentro de una misma especie y dentro de un mismo individuo, dependientes de la abundancia o escasez de nutrición a que están sometidos. Stoppenbrink ha hecho numerosas experiencias relativas a este punto, y ha comprobado que las variaciones de tamaño en un mismo individuo de *Pla. gonocephala* oscilan entre 25 mm. y 1 mm.; de manera que los animales privados de alimento y sin perder su vitalidad se hacían poco menos que invisibles, nutriéndose a expensas de su mismo organismo, que reponen con la misma facilidad con que lo consumen. Esta gran facilidad de regeneración ha sido objeto de curiosas experiencias por parte de Schultz y Monti principalmente. Este último autor ha hecho sus experiencias aplicándolas de un modo particular al estudio de la regeneración de los ovarios a expensas del mesénquima general del cuerpo. De esta materia hemos tratado extensamente en nuestro trabajo sobre la ovogénesis. Estas experiencias no son del todo aplicables al estudio de la regeneración de las glándulas testiculares, porque, a diferencia de los ovarios, que están localizados en la región anterior del cuerpo, los testículos se encuentran diseminados a lo largo de casi todo el animal, siendo por consiguiente imposible seccionar una región importante del mismo sin que al mismo tiempo se comprendan algunas glándulas testiculares. Sin embargo, Schultz afirma que en una región seccionada los testículos no se regeneran a expensas de los que anteriormente existían, sino que se forman del mesodermo, compuesto de células parenquimatosas y fibras musculares.

A este núcleo sigue inmediatamente en esta serie el de la figura 10. Este es muy notable, porque se observan en el mismo dos hechos muy importantes para la cuestión de la reducción numérica de los cromosomas. El primero de estos hechos es que los filamentos muestran sus extremos libres, apoyados o muy próximos a la membrana nuclear. Por lo tanto, la discontinuidad del ovillo es evidente: no se trata ya de un solo filamento, sino de muchos orientados en el mismo sentido, y cuyo número, aunque no nos es dado determinar por ahora, podremos deducirlo con seguridad de la observación de los estados venideros.

El otro hecho sobre el que llamamos la atención del lector es el relativo al entrecruzamiento que presentan algunos de los filamentos. No sólo están colocados paralelamente, sino que se enlazan unos con otros con tendencia a reunirse formando de cada par un solo *bucle*. Dos por lo menos de estos entrecruzamientos son indudables en la figura que presentamos (fig. 10). No creemos que ese aspecto pueda interpretarse como el que ofrece una cinta plana arrollada en espirales y cuyos bordes estén más acentuados que la porción media, como en el caso descrito por Della Valle en *Salamandra*. Si esto fuera así, es decir, si este aspecto espiralado no fuese producido por dos filamentos mutuamente arrollados, sino por un solo cordón ancho con vueltas espirales, en primer lugar no deberíamos encontrar los filamentos del leptonema (figs. 6.ª y 7.ª, *a*), evidentemente sencillos e independientes. Su aspecto y presentación tendría que ser parecida a la que hemos visto en los núcleos de la salida del reposo. En segundo lugar, tampoco deberíamos encontrar las grandes separaciones que habría que admitir entre los dos bordes de una misma banda, para explicar las distancias que existen entre las dos porciones medias de los filamentos en los núcleos zigoténicos de las figuras 9.ª y 7.ª, *b*, sino que los bordes se tendrían que mantener siempre más o menos paralelos uno al otro en todo su trayecto.

Por estas razones, y principalmente por el parecido que estos núcleos tienen con los observados por diversos autores en otras profases, creemos que la más adecuada interpretación de estas formaciones es que los filamentos del leptonema se asocian de dos en dos, arrollándose el uno sobre el otro, y constituyendo el estado conocido con el nombre de *zigonema*. Núcleos muy parecidos a los descritos han sido observados por Schreiner (1908) en *Tomopteris*, por Maréchal (1907) en *Scyllium* y por nosotros (1914) en *Sagitta*.

Estados paquiténicos.

Sindesis.—Los núcleos pertenecientes a la sindesis marcan un paso más allá en el modo como tiene lugar la reducción de los cromosomas. Si los filamentos de los núcleos de los estados anteriores son en realidad independientes, como parecen demostrarlo las figuras 6.ª, 7.ª, *b*, y 9.ª y las que vamos a examinar ahora, es necesaria la conjugación o sindesis de los mismos para que su número pase del normal al reducido. Los autores que, como Wassermann y Stieve, admiten la existencia de un solo filamento sumamente largo, en los animales que han estudiado, como constitutivo del ovillo leptoténico, explican la aparición de los filamentos sueltos e independientes por la fragmentación del único primitivo en un número de filamentos mitad del que precedentemente tenía la célula. Otros autores, como Della Valle y Tellyesnitzky, que son partidarios de la desaparición de los cromosomas por su disolución en el plasma durante la última telofase gonial, afirman que los cromosomas reaparecen en el seno del núcleo en número reducido, sin preocuparse del modo como esto se verifica. Comparan los cromosomas a los cristaloides, y dicen simplemente que, así como de ordinario se constituyen 2 n cromosomas, en cambio, al llegar el momento de la reducción, la substancia cromatínica cristaliza en n cromosomas solamente. Interpretación que está en pugna con los hechos, pues no hay ninguna substancia que presente semejante fenómeno, a saber: que primeramente forme de su disolución un número 2 n de cristales, y al redisolverla y volverla a cristalizar forme precisamente n cristales.

Finalmente, los partidarios de la persistencia e individualidad de los cromosomas, y también todos los autores que reconocen en los primeros estados del núcleo citario un número de cromosomas igual al que presentan normalmente las células goniales y somáticas, explican la aparición del número reducido por la asociación de cada dos de filamentos en uno solo. Esta asociación recibe el nombre de *sindesis*. En unos casos, la sindesis tiene lugar asociándose los dos filamentos por sus extremos; que es lo que se conoce con el nombre de *metasindesis* o *sindesis end to end;* en otros tiene lugar paralelamente, y se llama *parasindesis* o *sindesis side by side*. Este último modo es el que encontramos en la espermatogénesis de *Pendr. lacteum*, como lo describimos también en la ovogénesis del mismo animal.

Los núcleos sindéticos representados en las figuras 11, 12 y 13 permiten seguir el proceso de formación. Los dos filamentos que en el zigonema (fig. 10) estaban simplemente aproximados o que comenzaban a presentar algunas mutuas torsiones, quedan por fin tan enlazados y retorcidos, que llegan a constituir verdaderos cordones, en los cuales se reconoce claramente el mutuo arrollamiento que han experimentado. En la figura 11 se ven dos o tres asas, que han sido observadas con el mayor cuidado y con los mejores medios ópticos de que disponemos, y copiadas con cuanta exactitud y escrupulosidad hemos podido. El mutuo entrelazamiento es evidente: una de ellas, la del centro hacia la parte superior, presenta una porción con las espiras algo apretadas, y otra porción en la que están todavía muy laxas. Las dos de la derecha están casi ya terminadas, lo mismo que la de la izquierda de la figura 12. En la figura 13 puede apreciarse un fenómeno que hemos observado repetidas veces, tanto en este como en otros casos, y que también ha sido descrito por muchos autores. El asa más larga y mejor conservada, que es la que se encuentra a la derecha, próxima a la membrana nuclear, tiene sus extremos bastante bien entrelazados, mientras que su porción media está todavía con los dos filamentos muy apartados uno de otro. Es decir, que ocurre aquí lo que ha sido observado tantas veces en este estado, a saber: que la sindesis comienza por los extremos de los filamentos y va corriéndose paulatinamente hacia el centro. Esto hicimos notar también en la ovogénesis de este mismo animal y lo han descrito asimismo Schreiner en *Tomopteris* y *Salamandra*, y Snook y Long en *Aneides lugubris*.

También en este estado conceptuamos improbable que puedan interpretarse estas figuras como producidas por una sola cinta con torsiones en espiral, cuyos bordes simularan los dos filamentos de que hablamos, a causa de estar más acentuados. Para admitir esta explicación, sería preciso suponer además que dicha cinta se hiende a lo largo por el centro, distanciándose sus dos mitades a fin de imitar de esta manera las anchas aberturas que se observan. Además, en estos núcleos existen todavía otros filamentos en los cuales aún no ha tenido lugar la sindesis, o por lo menos no se presenta tan avanzada como en las asas que acabamos de describir. La presencia de estos filamentos sencillos es una nueva prueba en contra de la existencia de cintas, y en cambio lo es en favor de la asociación *side by side* de los cromosomas del leptonema.

Unos núcleos sindéticos se presentan con las asas orientadas hacia un mismo lado de la membrana nuclear con los extremos convergentes y apoyados sobre una masa algo compacta y alargada (figs. 11 y 12), que, a su vez, está en contacto con dicha membrana. Al mismo tiempo, en estos núcleos no se encuentra el nucléolo de forma esférica que hemos visto en estados anteriores (figs. 5, *b*, y 7, *b*). Comparando estos núcleos con sus similares en la ovogénesis (figs. *G* y *H*, *a*), veremos que allí hemos encontrado núcleos en estado de sindesis próximos a la sinapsis, en los que la masa cromatínica, claramente filamentosa, se desplaza hacia un lado de la membrana nuclear. En este lado se encuentra el nucléolo que, a causa del aplastamiento que experimenta, toma una forma elipsoidal alargada. Este fenómeno, observado en la ovogénesis, pudiera muy bien servir de explicación a la presencia de esta masa alargada contra la cual se apoyan los extremos de los filamentos en estos núcleos de la espermatogénesis (figs. 11 y 12), ya que en ellos no hemos podido encontrar el nucléolo redondeado y suelto que se distingue en estados anteriores. Estos núcleos se encuentran también relacionados, por la forma y posición general de las asas, con los zigoténicos de la figura 9.ª

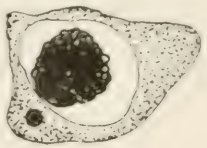


Fig. *G.*—Sinapsis con el nucléolo aplastado en la ovogénesis de *Dendr. lacteum.*

Fig. *H.*—*a*, sindesis: dos filamentos arrollados evidentemente en espiral uno sobre otro; nucléolo aplastado. Ovogénesis de *Dendr. lacteum.*

Otros núcleos sindéticos, sea porque se correspondan más directamente con los zigoténicos de la figura 7, *b*, sea porque representan una evolución más avanzada hacia el estado siguiente, tienen sus ramas orientadas también hacia un lado, pero sin el carácter de convergencia de los precedentes. Estos núcleos (fig. 13) tienen un gran parecido con los similares descritos por Schleip en la espermatogénesis de *Pla. gonocephala*, acerca de los cuales dice este escritor: «Los filamentos gruesos no derivan de los filamentos delgados por un gradual engrosamiento de los mismos, sino que los cordones gruesos

del paquinema proceden de la asociación de cada dos asas delgadas... Por de pronto no existen núcleos cuyos filamentos cromatínicos tengan un grosor intermedio entre los delgados y los gruesos, sino que los núcleos siempre pertenecen a uno u otro tipo. Incluso se encuentran núcleos en los que hay a la vez filamentos delgados no hendidos y gruesos con hendidura, y frecuentemente en tales núcleos hay dos filamentos delgados paralelos o que se reúnen en un solo cordón grueso hendido a lo largo.»

En este núcleo (fig. 13) se observan dos nucléolos esféricos y colocados precisamente en la región hacia la cual están orientadas las asas. Como no hemos podido comprobar si derivan de la masa cromatínica alargada de los núcleos de las figuras 11 y 12, no podemos decir nada en concreto con respecto a su génesis. Schleip en *Pla. gonocephala* encuentra también en este estado dos nucléolos muy diminutos, que derivan por división directa del nucléolo único primitivo.

Los filamentos han perdido su carácter arrosariado, y aunque no son enteramente lisos, pues esto jamás se observa, han regularizado de un modo notable su estructura, desapareciendo completamente los granos.

En el protoplasma no se observa ninguna particularidad digna de mención. En el de la figura 13 se distinguen dos puntos, que tal vez son los centrosomas que hemos visto claramente en los núcleos del leptonema (fig. 7, *a*) y zigonema (fig. 7, *b*).

Las células apenas han experimentado un pequeño aumento, como lo indican las siguientes medidas:

Figura 10: diámetro mayor de la célula, 12,5 μ; íd. del núcleo, 8,0 μ.
Figura 11: diámetro mayor de la célula, 15,5 μ; íd. del núcleo, 8,8 μ.
Figura 12: diámetro mayor de la célula, 13,3 μ; íd. del núcleo, 8,8 μ.
Figura 13: diámetro mayor de la célula, 13,5 μ; íd. del núcleo, 8,5 μ.

Paquinema.—Este estado es de larga duración en la espermatogénesis de *Dendr. lacteum*, pues en cualquier corte que se examine siempre encontramos núcleos con los gruesos cordones característicos del mismo.

El núcleo del paquinema está determinado por la presencia de gruesas asas, que resultan, según el proceso que acabamos de describir, de la asociación paralela, o *side by side*, de dos filamentos delgados del leptonema. La correspondencia que existe entre estos núcleos y los de la sindesis es evidente. No hay más que acentuar el entrecruzamiento en espiral de los dos filamentos primitivos hasta que desaparezcan los rastros de

separación, para que naturalmente nos encontremos con los paquinemas representados en las figuras 14, 15, 16 y 17. Las asas están polarizadas hacia un lado de la membrana nuclear, encorvadas en forma de U, más o menos regular, con sus extremos libres en contacto o muy próximos a dicha membrana. Esta forma típica del paquinema en *bouquet*, que hemos descrito en la espermatogénesis de *Sagitta bipunctata* (1911, 1914), es muy corriente en las cinesis de reducción, tanto de animales como de vegetales. Otte (1907) la ha encontrado en la espermatogénesis de *Locusta viridissima;* Snook (1914), en *Aneides lugubris;* Levy (1914), en *Rana esculenta;* Van Hoof (1919), en el toro; Komai (1919), en la espermatogénesis de *Squilla oratoria;* Nachtsheim (1919), en *Dinophilus apatris*, etc.

Las asas conservan la misma posición que los pares de filamentos que las originaron, es decir, con sus dos extremos próximos a la membrana nuclear y la porción media encorvada mirando hacia la cavidad. En el núcleo de la figura 14 algunas asas presentan un tenue filamento en su porción arqueada que las une a la membrana nuclear: una de estas asas está entera; la otra está cortada precisamente por el punto en el que se inserta el filamento. Otra porción de un asa, también cortada por la parte media (así lo parece dada la longitud del segmento conservado), presenta aún algunas fenestraciones correspondientes a las que hemos visto en el asa de la figura 13, y que están también muy evidentes en alguna de la figura 17. En el núcleo representado en la figura 15 se han conservado intactas la mayoría de las asas gracias a las pequeñas dimensiones del mismo; pues, en general, los núcleos han quedado lesionados por la navaja del micrótomo. Debido, sin duda, a las pequeñas dimensiones de estos dos núcleos, las asas no han encontrado espacio suficiente para dilatarse por la cavidad, y su aspecto recuerda el de los núcleos del zigonema de filamentos convergentes (figs. 9, 11 y 12); pues cuando la cavidad nuclear es mayor, las asas se separan y aíslan unas de otras (figs. 16 y 17), apareciendo bien patentes sus extremos libres. Esta es la fase conocida comúnmente con el nombre de *fase de las horquillas*, por el parecido de los cordones con esos objetos.

La colocación del núcleo de la figura 17 en la serie que estamos examinando es algo incierta. Por un lado, alguna de sus asas tiene gran parecido con las del núcleo de la figura 13, y nos obligarían a clasificar aquel núcleo como inmediatamente consecutivo a este último. Sobre todo, el asa que presenta su porción media con sus dos filamentos constituti-

vos, todavía bastante separados, es enteramente igual a la del núcleo de la figura 13. Mas, por otro lado, la ausencia del nucléolo o nucléolos, y el aislamiento y separación de las asas y, sobre todo, el de sus extremos, nos inducen a colocar este núcleo entre los del paquinema en *bouquet*, ya formado, y que más bien establece el tránsito a los núcleos de las figuras siguientes.

De todas maneras es indudable que se trata de un núcleo en estado de paquinema clásico, y es además de mucha importancia, pues manifiesta, con su estructura, que la aproximación de los dos filamentos de las asas en la sindesis (figs. 11, 12 y 13) y en el paquinema (figs. 14, 15 y 16) es momentánea y pasajera (aunque en estos últimos parezca que existe una verdadera fusión), ya que en un mismo núcleo se encuentran asas en las que parece que se ha obliterado toda separación de los mismos y otras en las que persiste la separación. Este núcleo sirve muy bien para relacionar e interpretar los de las figuras 13, 16, 19, y 23.

Una vista polar de estos núcleos nos demuestra que las asas se distribuyen por toda la cavidad nuclear, de manera que los cordones vienen a dibujar como los meridianos de la misma. Esto puede verse en la figura 21, en la que las asas están en proyección polar. Aparecen nueve segmentos, sin duda porque de alguna han quedado dos segmentos en el corte. Si el núcleo se proyecta de frente y se enfocan los extremos de los segmentos, se ven éstos distribuídos alrededor de la membrana (fig. 18), salvo algunos que aparecen en el centro. Son 16 puntos que corresponden a los extremos de las ocho asas del paquinema. Aquí puede además observarse que la sección transversal de los cordones no es un círculo, sino más bien tiene tendencia hacia la forma cuadrangular, lo cual indica que las asas paquiténicas no son cilindros, sino parecidas a prismas de cuatro caras, contorneados en espiral. Esta estructura de las asas se aviene muy bien con el supuesto de que cada filamento constitutivo, que, como sabemos, representa un cromosoma gonial, tiene la forma de cinta aplanada o es nastriforme, como describe Della Valle en *Salamandra*, y que, del adosamiento de las dos cintas, resulta el prisma cuadrangular.

Un punto de suma impórtancia que puede solventarse fácilmente en este estado es el relativo al número de asas. Lo hemos comprobado en muchos núcleos completos y hemos encontrado siempre ocho asas cromosómicas. Los núcleos de las figuras 15, 16 y 17 presentan, por lo me-

nos, siete asas. Los completos, que contienen las ocho, son más difíciles de dibujar a causa, precisamente, de la dificultad de traducir en un dibujo fiel los múltiples entrecruzamientos y superposiciones que presentan las ocho asas incluídas en tan reducido espacio. Sin embargo, en la figura 14 pueden contarse nueve, siete de las cuales corresponden a asas enteras y las otras dos son segmentos de un asa.

Para determinar el número de asas no hemos querido aplicar el procedimiento de medir la longitud de los cordones, por los motivos que expusimos en nuestro anterior trabajo sobre la ovogénesis. Sin embargo, para que se vea la analogía que hay entre el paquinema en la espermatogénesis y en la ovogénesis, haremos notar que el asa mayor del núcleo de la figura 16 mide 12,8 μ de longitud. Las asas del paquinema en la ovogénesis miden 12,5 μ como término medio. La pequeña diferencia entre ambas longitudes puede muy bien depender de la dificultad en hacer las medidas con exactitud.

Reaparición de los dos filamentos en el paquinema.—Estrepsinema incipiente.—Hemos indicado que la aproximación que experimentan los dos filamentos durante el paquinema clásico es pasajera, pues existen núcleos en los cuales encontramos asas en las que ya ha tenido lugar la sindesis, mientras que en otras del mismo núcleo no se ha verificado todavía o comienza ya a esbozarse la separación entre los mismos. Tan general es este fenómeno en el paquinema de *Dendr. lacteum*, que la forma más común de este estado es aquella en la que las asas se presentan más o menos fenestradas, aunque sea sólo con fenestraciones punctiformes. En algunos ejemplares todas se presentan de esta manera.

En todas las divisiones indirectas, al acercarse el momento de constituirse los cromosomas definitivos, ocurre un fenómeno, que consiste en que los cromosomas disminuyen paulatinamente de longitud, se encogen más o menos; y esto lo hacen destorciendo al mismo tiempo las espirales que presentan durante el mayor curso de la profase. Della Valle, que de un modo particular ha hecho este estudio en los cromosomas de la profase de las células en el tejido peritoneal de la larva de *Salamandra*, ha podido comprobar que algunos cromosomas, al comenzar la profase, llegan a presentar 14 torsiones, como el de la izquierda de la figura *F* (página 11). En cambio, al acercarse el término de la profase, el mayor número de espiras observado en la *Salamandra* es 4, y, finalmente, los

cromosomas acaban por no presentar ninguna (fig. *I*) [1]. Pues bien: este fenómeno, comprobado en las profases somáticas, se observa también en las de reducción. En las asas del paquinema el número de torsiones llega al máximum, produciendo el mutuo entrelazamiento de los dos filamentos primitivos y originando los cordones aparentemente compactos y uniformes.

Pero cuando las asas no han perdido todavía la polarización, y, por consiguiente, no se han dispersado por la cavidad nuclear, comienzan a presentar una multitud de puntos o aberturas a lo largo de su línea media, que son las primeras manifestaciones del aflojamiento y distorsión que van a experimentar. Esta primera distorsión de las espiras, si no va acompañada al mismo tiempo de un acortamiento proporcional de los filamentos, hace que aparentemente las asas se presenten más largas y se distiendan por toda la cavidad. En la ovogénesis, esta pérdida de torsiones va realmente acompañada de un aumento de longitud y grosor, constituyendo el estado del gran crecimiento tan característico en el ovocito. Sólo más tarde viene la verdadera contracción, conocida con el nombre de diacinesis o segunda contracción. Pero en el espermatocito no tiene lugar este aumento real de las asas del paquinema distendido, y sólo existe un alargamiento aparente producido por la desaparición de las espiras. Las figuras 19 y 20, *a*, presentan sus asas fenestradas en el estado que decimos: se conservan todavía netamente polarizadas, pero han perdido la homogeneidad, o mejor dicho, no son ya macizas, sino punteadas por numerosos lugares de separación de sus dos filamentos componentes. En la figura 20, *a*, algunas puntuaciones son ya verdaderas separaciones de los dos filamentos.

Fig. *I*.—Cromosomas del endotelio peritoneal de *Salamandra maculosa* con pocas espirales al término de la profase (Della Valle).

Esta separación sigue acentuándose más y más en los núcleos siguien-

[1] «In generale infatti si osserva negli stadii più avanzati, prossimi alla metafase, che pochissimi sono i chromosomi che ancora presentano torsioni e che queste torsioni sono relativamente ad ampio raggio» (pág. 193).

tes (figs. 20, *b*, 21 y 22). En estos dos últimos puede apreciarse que las partes que a modo de tramos de escalera de mano separan un punto de otro en las asas del paquinema (figs. 20, *a* y *b*) no son precisamente trabéculas que vayan de un filamento a otro, sino que son la proyección del mismo filamento que forma el borde, el cual, al pasar de un lado a otro en sus vueltas en espiral, aparece como un tramo transversal. Esto no quiere decir que entre filamento y filamento de la misma asa no se hayan establecido trabéculas de comunicación, pues no hay que olvidar que los cromosomas son mucilaginosos, y que al aproximarse unos a otros durante la sindesis y el paquinema, necesariamente han de adherirse en parte por sus superficies de contacto. Esta consideración explica también las finas comunicaciones que se establecen entre las ramas de una misma asa, y aun entre asas diferentes, como puede verse principalmente en la figura 21, y como hemos observado en la espermatogénesis de *Sagitta bipunctata*. Semejantes trabéculas de comunicación se observan en casi todas las mitosis, tanto en animales como en vegetales.

Estos núcleos marcan el término del estado de paquinema y establecen el paso natural a los estados inmediatos, entre los cuales ya casi podríamos clasificar, entre los primeros, al de la figura 22.

El nucléolo ha desaparecido completamente durante este período, como si su desaparición estuviese ligada a la presencia de las asas del paquinema. En cambio, en la ovogénesis el nucléolo sigue aumentando considerablemente hasta el término de la profase de maduración.

En el protoplasma no hemos podido distinguir ninguna modificación apreciable. Únicamente en la célula de la figura 19 se distinguen dos pequeños bastoncitos situados en una zona un poco menos densa, hacia el polo de convergencia de las asas. Como los centrosomas que hemos encontrado en la ovogénesis, y los que más adelante encontraremos aquí, son realmente alargados como bastoncitos, creemos que estos, que ahora hallamos, son los centrosomas verdaderos, aunque no hemos podido seguir su formación gradual a partir de los centrosomas punctiformes de la figura 7.ª, *a*. Mattiesen, en el estudio de la ovogénesis de *Dendr. lacteum*, opina que estos centrosomas alargados derivan de los punctiformes.

La membrana nuclear unas veces es bien aparente (figs. 14, 15, 19), y otras, en cambio, es invisible (figs. 18, 21, 22). Schleip, en *Pla. gonocephala* hace notar el mismo fenómeno.

Las dimensiones de estas células son las siguientes:

Figura 14: diámetro mayor de la célula, 12,0 μ; íd. del núcleo, 7,0 μ.
Figura 16: diámetro mayor de la célula, 11,0 μ; íd. del núcleo, 9,0 μ.
Figura 17: diámetro mayor de la celula, 15,5 μ; íd. del núcleo, 9,5 μ.
Figura 18: diámetro mayor de la célula, 13,6 μ; íd. del núcleo, 8,5 μ.
Figura 19: diámetro mayor de la célula, 15,5 μ; íd. del núcleo, 9,3 μ.
Figura 21: diámetro mayor de la célula, 15,5 μ; íd. del núcleo, 8,9 μ.

El aumento total de volumen con respecto al leptonema es, como se ve, muy escaso.

Estados postpaquiténicos.

Estrepsinema.—Desdoblamiento longitudinal.—El estrepsinema no presenta en el espermatocito las numerosas modalidades que en el ovocito, ni es de tanta duración. El escaso crecimiento que experimenta la cavidad nuclear durante la espermatogénesis no permite que las asas, ni las dos ramas de cada una, se separen mucho unas de otras; de aquí resulta que cuando los núcleos estrepsiténicos no han sido lesionados por la navaja del micrótomo, se presenten tan nutridos, que se hace muy difícil un análisis detallado de los mismos. Es mucho más práctico acudir al estudio de aquellos en los que se conserva escaso número de asas. Esto, sin embargo, no obsta para que podamos afirmar el exacto paralelismo en el desarrollo de las ocho asas, pues si alguna siguiera un desarrollo diferente de las restantes, deberíamos encontrar algunas secciones de núcleo que contuviera esas asas especiales, con la misma probabilidad con que encontramos las demás. Téngase en cuenta que no es uno solo el núcleo que examinamos, sino que son muchos centenares los que sujetamos a nuestra observación, de entre los cuales escogemos los más característicos para el dibujo. Sin embargo, en ningún núcleo completo, ni en secciones de núcleos, hemos encontrado nunca asas de carácter especial que permitiera considerarlas como productoras de heterocromosoma.

Los núcleos de las figuras 22 y 23 sólo se diferencian de los últimamente considerados en la mayor separación que se nota entre las dos ramas constitutivas del asa. Además, en estos núcleos se puede apreciar una particularidad que no era distinguible en los anteriores. Los extremos intactos de las asas demuestran que las dos ramas que los constituyen no se han unido por sus extremos, sino que han permanecido inde-

pendientes; de manera que no hay conjugación metasindética, o *end to end*. Esto puede observarse de una manera clara en el núcleo de la figura 23, en el que indudablemente hay un asa completa y porciones de otras. De estas últimas puede suponerse con mucha probabllidad que los extremos, que están dirigidos en el sentido de la orientación del asa intacta, son también extremos intactos de las asas a que pertenecen, dada la orientación general en *bouquet* que, según hemos visto (figs. 11 a 20), tienen todas en el paquinema.

La separación y enderezamiento de las dos ramas se va llevando a término por estados sucesivos que pueden seriarse rigurosamente, hasta llegar a unos núcleos en los que son ya muy escasos los entrelazamientos que las relacionan.

Cuando las asas han llegado a deshacer todas las espirales, o a lo más quedan una o dos, puede darse por terminado el estado del estrepsinema y del desdoblamiento longitudinal que le acompaña, para entrar ya en el estado último de la profase citaria, que es el de diacinesis, que aquí se confunde con el de la segunda contracción.

Los centrosomas se ven con frecuencia bajo la forma de bastoncitos colocados en ángulo muy abierto, uno casi en la prolongación del otro (fig. 25).

Las células no han aumentado sensiblemente de volumen, a pesar de ser el estado de mayor crecimiento de los citos. He aquí las dimensiones de algunas células:

Figura 23: diámetro mayor de la célula, 14,2 μ; íd. del núcleo, 7,1 μ.
Figura 26: diámetro mayor de la célula, 14,5 μ; íd. del núcleo, 9,0 μ.
Figura 27: diámetro mayor de la célula, 16,0 μ; íd. del núcleo, 8,4 μ.

La pequeña dimensión que encontramos para algunos de los núcleos, como el de la figura 23, es debido a que el corte representa únicamente un círculo menor de la cavidad nuclear y no un meridiano. De todas maneras, es grande la diferencia de dimensiones que hay entre estos núcleos de la espermatogénesis y sus correspondientes en la ovogénesis, pues en ésta llegan a medir 15,5 μ.

Diacinesis y segunda contracción.—Durante esta última etapa de la profase los cromosomas no hacen más que disminuir considerablemente su volumen, para venir a parar en los cromosomas definitivos de la metafase. Las formas que presentan son muy variadas, pero todas caen den-

tro del cuadro de las observadas en otros muchos cromosomas diacinéticos. Unos tienen todavía sus dos ramas bastante largas y distanciadas, deshaciendo sus últimas espirales (fig. 28), mientras que otros de las mismas células están con sus extremos en contacto y distanciados por sus porciones medias, dando así origen a las conocidas formas de anillos (figura 29), o de dos ramas con sus extremos superpuestos (fig. 30, *a*), o separadas sólo por un extremo a modo de corbata (fig. 30, *b*), o cruzadas, o en 8, etc. Los contornos de todas estas ramas son algo irregulares; no sólo se han roto todas las trabéculas que relacionaban un cromosoma con otro, sino que también han desaparecido las que existían entre las dos ramas de un mismo cromosoma. Entre las dos partes que constituyen un cromosoma no se conserva ahora en la diacinesis otra dependencia visible más que el contacto por sus extremos o la proximidad de las mismas entre sí.

La figura 31 representa los ocho cromosomas pertenecientes a una misma diacinesis. Un hecho muy notable es de advertir en estos cromosomas, y es la distinta longitud de los mismos, cosa que no pudimos observar en los estados anteriores, pues aunque en el paquinema se presentan asas de dimensiones diferentes (figs. 14, 15 y 16), no podíamos asegurar la realidad de esas diferencias a causa de la dificultad en hacer buenas medidas por las inflexiones de las asas y por la distinta proyección con que se presentan a la observación microscópica. Pero aquí, en la diacinesis, desaparecidas esas dos causas de error, puede apreciarse con seguridad esa diferencia de tamaño. Por orden de su longitud pueden agruparse esos ocho cromosomas en la serie *a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *h*. Los tres primeros son casi iguales; el *d* y *e* lo son igualmente entre sí; *g* y *f* forman otro grupo; y, finalmente, el *h* es el más pequeño de todos, pero al mismo tiempo sus ramas son algo más gruesas. A pesar de estas diferencias de longitud, hemos visto que en su desarrollo citario todas siguen el mismo proceso; lo cual prueba que no se trata de cromosomas especiales. Estas diferencias de longitud oscilan entre 4,9 μ y 2,0 μ. La figura 32 representa dos cromosomas de extraordinario tamaño, cuya forma es la ordinaria de los cromosomas diacinéticos. Son los únicos que hemos encontrado de esas dimensiones.

Sería muy interesante investigar si también en el leptonema los filamentos cromatínicos tienen distintas dimensiones, y más interesante aún sería poder comprobar si son iguales de dos en dos. Pero esto es impo-

sible, dada la longitud extraordinaria que entonces tienen y el enredado ovillo que se produce entre todos juntos. Más fácil sería determinarlo en la única anafase gonial (fig. 1.ª) que hemos podido observar, si la posición de los cromosomas no dificultara el hacer medidas suficientemente exactas.

Durante la diacinesis desaparece definitivamente la membrana nuclear.

Metafase I y anafase I.

La metafase I lleva consigo únicamente la colocación de los cromosomas ya formados en la placa ecuatorial, y su orientación hacia las fibras del huso acromático, para que se realice la anafase. La metafase I en la espermatogénesis de *Dendr. lacteum* se presenta muy desordenada, es decir, que los cromosomas no forman una estrella-madre típica, sino simplemente una placa en la que se reúnen adosándose a las fibras del huso. Los cromosomas se presentan al parecer amontonados, y resulta una placa bastante confusa. Por eso prescindimos de dar ninguna figura completa de la misma y preferimos dibujar los cromosomas aislados. La forma de estos cromosomas es la común en todas las metafases I; los hay que están constituídos por dos ramas superpuestas paralelamente o con una pequeña divergencia; otros constan de dos ramas cruzadas o en forma de V y al mismo tiempo superpuestas, constituyendo las VV duplicadas, etcétera.

Cuando comienza a iniciarse la separación anafásica de las dos ramas que constituyen el cromosoma metafásico, las formas más típicas y abundantes que se encuentran son las originadas por los cromosomas en V duplicada. Estos cromosomas se insertan en las fibras del huso por el ángulo, y al separarse las dos mitades se originan figuras en forma de paralelógramo más o menos regular y estirado, cuyos vértices más agudos marcan la dirección de las fibras del huso y cuyos ángulos obtusos están engrosados por los abultamientos que presentan en aquel lugar los extremos de las ramas. Otras veces se forman paralelógramos muy alargados y estrechos que toman la forma de cruces algo hendidas por su eje mayor. Todas estas formas de los cromosomas de la metafase I pueden verse en las figuras 33, 34, 35 y 36, tomadas de diversas metafases en distinto grado de desarrollo.

Durante la anafase I, las dos mitades de cada cromosoma se trasladan a sus polos respectivos para dar origen a los núcleos-hijos, que sufrirán inmediatamente, sin intercinesis, la segunda división.

A pesar de que, como acabamos de ver, muchos cromosomas de la metafase tienen la forma de V, y a pesar de que al comenzar a separarse las dos mitades se conservan esas formas (figs. 36 y 37), no encontramos en los cromosomas-hijos de la anafase I esas formas de V, como era de esperar (figs. 40 y 41). En otros casos, tanto en animales como en vegetales, los cromosomas-hijos conservan esa misma forma durante su ascensión polar, como se observa en *Lilium*, *Amphiuma*, *Stenobothrus*, *Cyclops*, etc. Pero en nuestro caso, todos los cromosomas-hijos tienen la forma de bastoncitos, habiendo desaparecido por completo la abertura o separación de las ramas de la V.

Esto puede explicarse suponiendo que a medida que avanza la separación de las dos mitades de esas VV duplicadas, sus dos ramas van aproximándose, como puede verse en las figuras 34, *b;* 35, *b;* 36, 37, *b;* hasta que se originan las formas en cruz (figs. 34, *d;* 35, *d*), en las que se oblitera la separación de dichas ramas, produciendo, por fin, los bastoncitos macizos al parecer, que son los que terminan la ascensión polar (figs. 40, 41). El número de cromosomas-hijos es el de ocho en cada polo. Son evidentemente de tamaño distinto, en correspondencia, sin duda, con los diversos tamaños que vimos en los cromosomas diacinéticos (fig. 31), y hasta tal vez con el de los cromosomas goniales (figura 1.ª).

En muchas anafases hemos encontrado un grano que se sitúa de ordinario entre las fibras del huso (figs. 38 y 40), o próximo a la figura acromática. No hemos podido apreciar ninguna dependencia entre este grano y alguno de los cromosomas, por lo cual no sabemos si se trata de un cromosoma Y.

Por otra parte, esto no lo juzgamos probable, pues durante toda la profase no se observa ninguna formación especial de la que pueda originarse un cromosoma de esa naturaleza.

Los centrosomas tienen la forma de bastoncitos y son dos en cada polo (fig. 38), colocados en ángulo muy abierto, como también observamos en la ovogénesis. Schleip encuentra asimismo estos centrosomas alargados en la espermatogénesis de *Pla. gonocephala.*

La longitud de los cromosomas-hijos oscila entre 3,7 μ y 2,0 μ.

Metafase II y anafase II.

En el proceso de maduración que estamos estudiando no existe intercinesis. Los cromosomas procedentes de la anafase I se desdoblan pronto en dos partes longitudinalmente y se dispersan por el núcleo, dando origen a la metafase II, que es desordenada como la primera. Los cromosomas de la segunda metafase están exclusivamente formados por dos ramas que corresponden, sin duda alguna, a las dos que forman la V de los cromosomas de la primera metafase. En la metafase II que presentamos (fig. 42) se encuentran perfectamente determinados todos los grados de separación de las dos ramas de cada cromosoma, pues los hay que mantienen sus dos ramas paralelas y próximas; otros las tienen ya formando una V cerrada; otros más abierta; en algunos están cruzadas en ángulo recto, y, por fin, en otros están ya divergentes, orientándose cada una hacia el polo respectivo del huso. En esta figura hemos prescindido de representar las fibras de la figura acromática, y únicamente hemos dibujado los centrosomas, que son en forma de bastoncitos divergentes, como en la metafase precedente.

Al ordenarse los cromosomas en las fibras del huso forman una placa ecuatorial algo ordenada, en la que se ve que las ramas de cada uno divergen hacia su respectivo polo (fig. 43). Las formas de los cromosomas II definitivos son también las ya conocidas de dos bastoncitos diversamente superpuestos. En la figura 44 hemos copiado algunos: los dos bastoncitos están primeramente paralelos (*a*); si la superposición es tal que cada uno está ya del lado de su polo correspondiente, la anafase no hace más que separarlos divergentemente, como se ve en (*b*). Pero si esa superposición se ha verificado de tal manera que los bastoncitos quedan orientados del lado contrario de su polo, entonces la separación se verifica cruzándose por última vez (*c*, *d*), pues esa superposición invertida no es más que la última vuelta o entrecruzamiento espiral que aún guardan las dos partes componentes del cromosoma. Finalmente, otros cromosomas tienen diversas formas (*f*), incluso la de aparentes tetradas (*e*), que en este estado carecen de significación.

Durante la anafase II cada mitad de cromosoma va a su polo correspondiente, recibiendo, por lo tanto, cada núcleo-hijo ocho cromosomas, que entrarán a formar el espermátido.

Aquí termina el proceso de la espermatogénesis y comienza el de la espermiogénesis o formación del espermatozoo.

Una vez se han separado completamente las dos células-hijas, los cromosomas se reúnen, pierden su forma de bastoncitos, y la substancia cromatínica se reorganiza en un ovillo apretado e indescifrable (fig. 45), formado por un finísimo hilo de mucha longitud, a juzgar por el gran número de vueltas e inflexiones que presenta en todos sentidos. Esta masa filamentosa queda contenida dentro de una cavidad rellenada de una substancia transparente, y que carece de membrana que la separe propiamente del resto de la célula.

Los ovillos sufren una fuerte contracción a modo de sinapsis, desplazándose al mismo tiempo hacia el lado de la célula, en el que hay menor cantidad de protoplasma (fig. 46). El polo opuesto presenta un pequeño grano que es el idiosoma.

Finalmente, esta masa se reúne en un todo homogéneo (fig. 47), del que derivará la cabeza del espermatozoo.

Conclusiones.

Las observaciones que hemos ido intercalando a medida que lo reclamaba la exposición de nuestras observaciones, nos relevan de hacer ahora una discusión especial del proceso reductor tal como lo hemos descrito. Nos limitaremos, pues, a concretar nuestras observaciones en las conclusiones siguientes:

1.ª El proceso reductor en la espermatogénesis de *Deudr. lacteum* presenta todos los estados típicos de las cinesis reductoras, excepto la sinapsis.

2.ª El número reducido de cromosomas en la metafase I es 8.

3.ª Cada cromosoma metafásico se origina por la conjugación parasindética de dos filamentos primitivos.

4.ª El número de filamentos primitivos en el núcleo del leptonema será, por consiguiente, 16; precisamente ése es el número de cromosomas goniales.

5.ª La asociación parasindética de los cromosomas goniales tiene lugar por medio de un estado de núcleo del zigonema.

6.ª Esta asociación o conjugación consiste sólo en una aproximación

de los dos filamentos, de tal manera que éstos no se fusionan en un solo cordón en el paquinema.

7.ª El paquinema es típico en forma de *bouquet*.

8.ª Los cromosomas de la metafase I se insertan en el huso acromático en superposición.

9.ª La anafase I separa las dos mitades longitudinales de cada cromosoma, cada una de las cuales corresponde a los mismos filamentos asociados. Por consiguiente, la cinesis I es heterotípica y eurreduccional.

10. Los cromosomas-hijos I son en número de 8 y de distinta longitud.

11. La anafase II separa las dos mitades longitudinales de los cromosomas-hijos, siendo, por lo tanto, la cinesis II homotípica y ordinaria.

12. Cada espermátido recibe 8 cromosomas en esta segunda división.

Barcelona-Sarriá, octubre de 1921.

Bibliografía [1].

Bolles-Lee (A.).—1902.—«L'éclairage et l'emploi du condensateur dans la micrographie histologique.» *La Cellule,* vol. XIX.

Bordás (M.).—1912.—«Contribution à l'étude de la Spermatogénèse chez la «Sagitta bipunctata» Quoy et Gaim.» *La Cellule,* vol. XXVII.

— 1914.—«Doctrinas actuales sobre la reducción numérica de los cromosomas y su aplicación a la espermatogénesis de «Sagitta bipunctata» Quoy et Gaim.» *Mem. de la R. Soc. Esp. de Hist. Nat.*, vol. X.

— 1920.—«Estudio de la ovogénesis en la «Sagitta bipunctata» Quoy et Gaim.» *Trab. del Mus. Nac. de Cienc. Nat.* Serie Zool., núm. 42.

— 1921.—«La profase de reducción en la ovogénesis de «Dendrocœlum lacteum» Oerst.» *Trab. del Mus. Nac. de Cienc. Nat.* Serie Zool., núm. 44.

Castellarnau (J. M.).—1911.—«Teoría general de la formación de la imagen en el microscopio.» *Junta para Ampliación de Estudios.* Madrid.

— 1919.—*La imagen óptica. Telescopio y microscopio.* Conferencias dadas en la Residencia de Estudiantes. Madrid.

Caullery (M.).—1919.—*Les Problèmes de la Sexualité.* París.

Curtis (W.).—1899.—«On the reproductive system of «Planaria simplissima», a new species.» *Zool. Jahrb.*, vol. XIII.

[1] Me es muy grato manifestar mi agradecimiento al Dr. D. Santiago Ramón y Cajal por la amabilidad con que me ha permitido consultar su rica biblioteca.

Curtis (W).—1902.—*The life history, the normal fission and the reproductive organs of «Planaria maculata»*. Boston.

Della Valle (P.).—1912.—«La morfologia della cromatinà dal punto di vista fisico.» *Arch. Zool. Ital.*, vol. VI.

Dugés (M. A.).—1845.—«Recherches sur l'organisation et les mœurs des Planariées.» *Ann. des Scien. Nat.*, 1.ª serie, vol. XV.

Francotte (P.).—1898.—«Recherches sur la maturation, la fécondation et la segmentation chez les Polyclades.» *Arch. de Zool. Exp.*, 3.ª serie, vol. VI.

Götte (A.).—1878.—«Entwicklung der Seeplanarien.» *Zool. Anz.*, vol. I.

— 1882.—«Zur Entwicklungsgeschichte der marinen Dendrocœlen.» *Zool. Anz.*, volumen V.

Graff (L. von).—1878.—«Kurzer Bericht über fortgesetzte Turbellarien-Studien.» *Zeitschr. für wiss. Zool.*, vol. XXX, supl.

— 1879.—Kurzer Mittheilungen über fortgesetzte Turbellarien-Studien.» *Zool. Anz.*, vol. II.

Hallez (P.).—1879.—«Contributions à l'histoire naturelle des Turbellariées.» *Trav. de l'Inst. Zool. de Lille*, fasc. II.

— 1887.—*Embryogénie des Dendrocœles d'eau douce*. París.

— 1900.—*La Planaire blanche*. Zoologie descriptive: Octave Doin. Paris, chap. XVII.

Hogben (L.).—1920.—«The problem of synapsis.» *Journ. of the Roy. Micros. Soc.*, parte 3.ª, núm. 252.

Hoof (L. van).—1919.—«Les spermatocytes leptotènes et amphitènes dans le taureau.» *La Cellule*, vol. XXX.

Iijima (I.).—1884.—«Untersuchungen über den Bau und die Entwicklungsgeschichte der Süsswaser Dendrocœlen.» *Zeitschr. für wiss. Zool.*, vol. XL.

Kennel (J.).—1878.—«Bemerkungen über einheimische Landplanarien.» *Zool. Anz.*, volumen I.

— 1888.—«Untersuchungen an neuen Turbellarien.» *Zool. Jahrb.*, vol. III.

Klinckowström (A. v.).—1897.—«Beiträge zur Kenntnis der Eireifung und Befruchtung von Prostheceraeus vittatus.» *Arch. für mikr. Anat.*, vol. XLVIII.

Lang (A.).—1878.—«Konservation der Planarien.» *Zool. Anz.*, vol. I.

Levy (F.).—1914.—«Ueber die Chromatinverhältnisse in der Spermatogenese von Rana esculenta.» *Arch. für mikr. Anat.*, vol LXXXVI.

Mattiesen (E.).—1904.—«Ein Beitrag zur Embryologie der Susswaserdendrocœlen.» *Zeischr. für wiss. Zool.*, vol. LXXVII.

Monti (A.).—1912 a.—«Sopra un caso di ovari diffusi in un triclade, dovuto probabilmente al parassitismo di uno sporozoo.» *Arch. Zool. Ital.*, vol. VI.

— 1912 b.—«La rigenerazione degli ovari nelle planarie.» *Arch. Zool. Ital.*, volumen VI.

Moseley (H. N.).—1874.—«On the anatomy and histology of the Landplanarians of Ceylon.» *Phil. Trans. Roy. Soc.*, London.

Nachtsheim (H.).—1919.—«Zytologische und experimentelle Untersuchungen über die Geschlechtsbestimmung bei Dinophilus apatris.» *Arch. für mikr. Anat.*, vol. XCIII.

Sabussow (H.).—1907.—«Ueber der Körperbau von «Planaria wytegrensis» n. sp. aus der Umgegend des Onega-Sees.» *Zool. Jahrb.*, vol. xxiii.

Schleip (W.).—1907.—«Die Entwicklung der Chromosomen im Ei von «Planaria gonocephala» Dug.» *Zool. Jahrb.*, vol. xxiii.

— 1907.—«Die Samenreifung bei Planarien.» *Zool. Jahrb.*, vol. xxiv.

Schreiner (A. und K. E.).—1906.—«Neue Studien über die Chromatinreifung der Geschlechtszellen. III: Die Reifung der Geschlechtszellen von Ophryothroca puerilis.» *Anat. Anz.*, vol. xxix.

Schultz (E).—1902.—«Aus dem Gebiete der Regeneration bei Turbellarien.» *Zeitschr. für wiss. Zool.*, vol. lxxii.

Snook (H. J.).—1904. «On the germ cells and the embryology of Planaria simplissima.» *Proc. Acad. Nat. Sc. Phil.*

— 1914.—«Parasynaptic stages in the testis of Aneides lugubris.» *Univ. of California Publ. in Zool.*, vol. xi.

Stieve (H.).—1918.—«Die Spermatogenese des Grottenolmes (Proteus anguinus).» *Anat. Anz.*, vol. li.

Stoppenbrink (F.).—1905.—«Der Einfluss herabgesetzer Ernährung auf den histologischen Bau der Süsswassertricladen.» *Zeitschr. für wiss. Zool.*, volumen lxxix.

Vejdowsky (F.).—1895—«Zur vergleichenden Anatomie der Turbellarien.» *Zeitschr. für wiss. Zool.*, vol lx.

Wilhelmi (J.).—1913.—*Handbuch der Morphologie herausgegeben von A. Lang.* Jena, Gustav Fischer, vol. iii.

Woodworth (W.).—1897.—«Notes on Turbellaria.» *Amer. Natur.*, vol. xxx.

Zacharias (O.).—1886.—«Ueber Fortpflanzung durch spontane Quertheilung bei Süsswasserplanarien » *Zeitschr. für wiss. Zool.*, vol. xliii.

EXPLICACIÓN DE LAS LÁMINAS

Todas las figuras de estas láminas pertenecen a *Dendrocœlum lacteum* Oerst., y están copiadas directamente a la cámara clara. Todas están hechas a 2.000 diámetros de aumento, excepto las figuras 6.ª, 7.ª, 11, 12, 18, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 32, 40, 41 y 42, que lo están a 2.250.

Lámina I.

Fig. 1.ª—División gonial. 16 cromosomas de distinta longitud en cada polo. Centrosomas punctiformes.

Fig. 2.ª—Salida del reposo citario. La cromatina se presenta en trocitos dispersos, algunas veces apareados con anastomosis transversales.

Fig. 3.ª—Salida del reposo citario. Formación de las bandas cromatínicas en los núcleos *a* y *b*; el núcleo *c* está mucho más avanzado en su desarrollo.

Fig. 4.ª—Salida del reposo citario por granitos alineados en forma de rosario.

Fig. 5.ª—Leptonema. En los límites del ovillo se ven algunos extremos libres, lo que parece indicar que no se trata de un solo filamento, sino de varios filamentos arrollados. En *b*, grueso nucléolo.

Fig. 6.ª—Leptonema.

Fig. 7.ª—*a*, leptonema muy nutrido; en el protoplasma, junto a la membrana nuclear, se ven dos puntos que parecen ser los centrosomas; *b*, zigonema en el que los filamentos del ovillo se ponen algo paralelos y se orientan hacia el lado de la cavidad nuclear en el que se aloja el nucléolo.

Fig. 8.ª—Zigonema. Vista polar.

Fig. 9.ª—Zigonema. Vista lateral.

Fig. 10.—Zigonema muy notable, que establece el paso a la sindesis. Los filamentos apareados muestran sus extremos libres. Algunos pares de filamentos comienzan a entrecruzarse en vueltas espirales.

Figs. 11 y 12.—Sindesis: conjugación de los cromosomas goniales. Orientación de las asas hacia una masa cromatínica aplastada contra la membrana nuclear.

Fig. 13.—Sindesis: filamentos con sus extremos libres; dos nucléolos redondeados; en el protoplasma se ven dos pequeños gránulos, que quizás son los centrosomas.

Figs. 14, 15 y 16.—Paquinema clásico en *bouquet*.

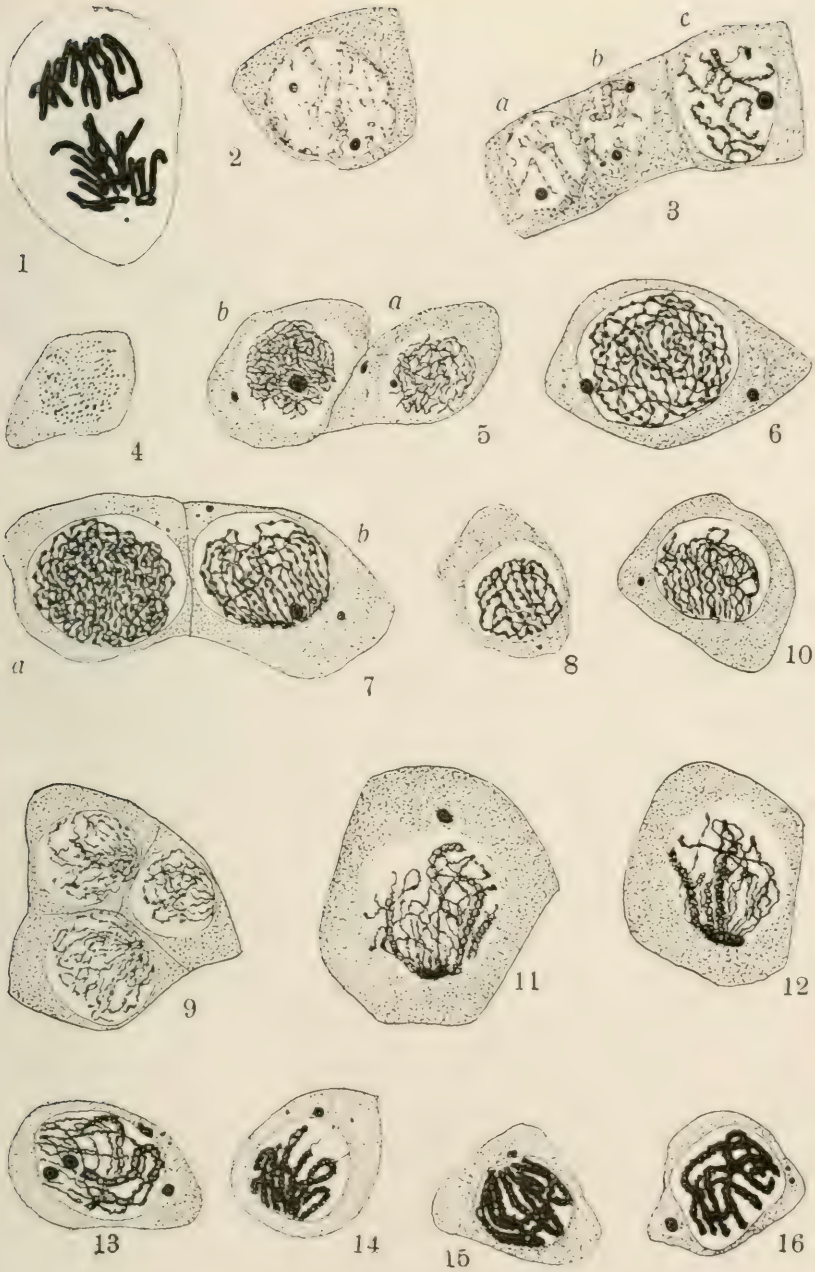

1
2
a
b
c
3
4
b
a
5
6
a
b
7
8
10
9
11
12
13
14
15
16

Lámina II.

Fig. 17.—Paquinema en *bouquet*, en el que se manifiesta que la conjugación parasindética de los filamentos es sólo una aproximación de los dos, sin que lleguen a fusionarse ni perder su individualidad.

Fig. 18.—Paquinema visto de frente. Las asas están enfocadas sólo por sus extremos, por lo cual se proyectan como un punto: 16 extremos correspondientes a 8 asas dobladas en horquilla.

Fig. 19.—Paquinema fenestrado; principio de la separación de los dos filamentos que forman cada asa. Centrosomas en forma de bastoncitos.

Fig. 20.—*a*, paquinema fenestrado; *b*, aumenta la separación de los filamentos de cada asa.

Fig. 21.—Vista polar de un núcleo del paquinema fenestrado. Las asas se relacionan unas con otras por medio de trabéculas muy finas. Membrana nuclear poco visible.

Figs. 22, 23, 24, 25, 26 y 27.—Estrepsinema en diferentes fases de su desdoblamiento progresivo en sus dos ramas componentes. En la figura 25 se ven los dos centrosomas alargados en forma de bastoncitos. Ausencia de membrana nuclear, excepto en las figuras 26 y 27.

Figs. 28. 29 y 30.—Diacinesis en diversas fases de evolución. Contracción de los cromosomas, disminuyendo la longitud de sus dos ramas.

Fig. 31.—Los ocho cromosomas de una diacinesis. Por su diversa longitud pueden reunirse en grupos: *a*, *b* y *c* forman un grupo; *d* y *e*, otro; *g* y *f*, un tercer grupo, y el *h* es el menor, pero de ramas más gruesas.

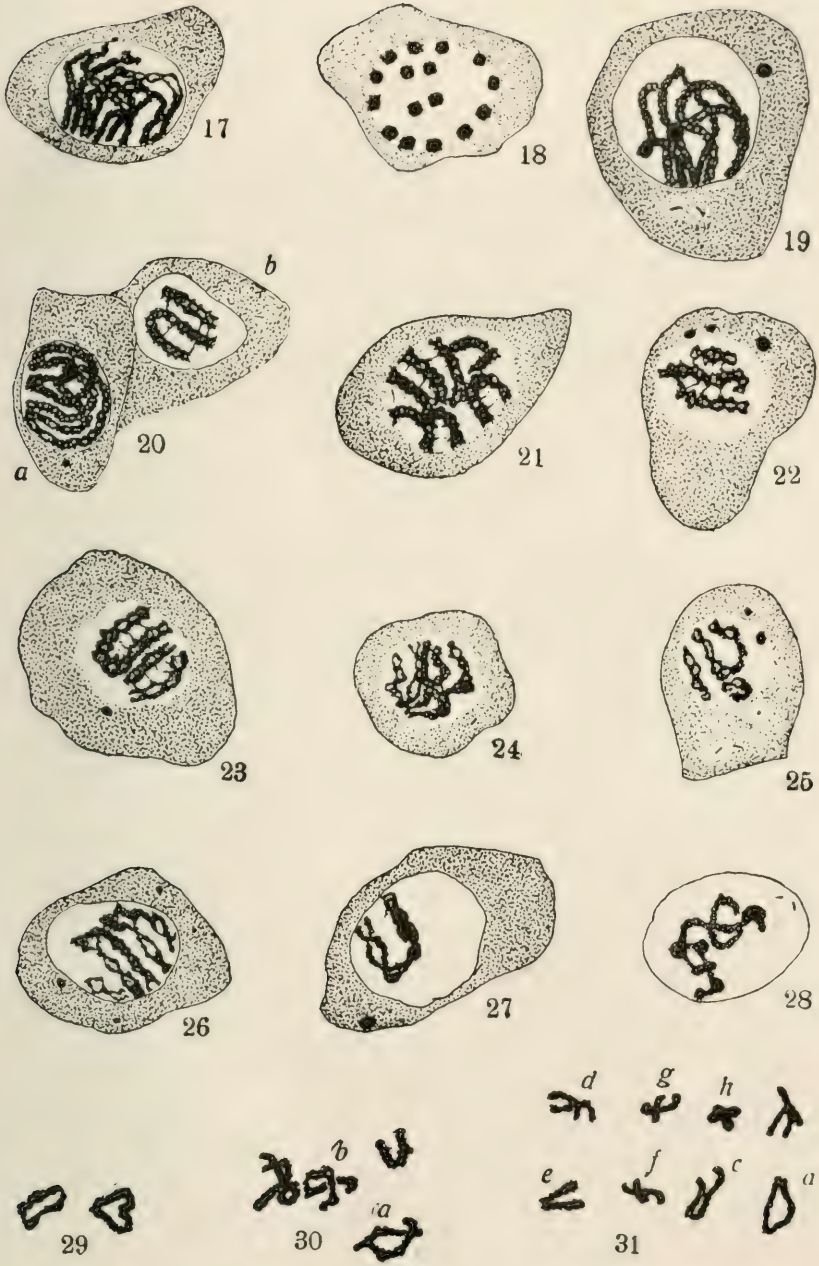

17
18
19
b
a
20
21
22
23
24
25
26
27
28
d
g
h
e
f
c
a
b
a
29
30
31

Lámina III.

Fig. 32.—Dos cromosomas diacinéticos de dimensiones considerables.

Fig. 33.—Formas diversas de los cromosomas metafásicos pertenecientes a un mismo núcleo.

Fig. 34.—*b*, cromosoma en forma de rombo constituído por dos VV, en contacto por sus extremos abultados; *d*, cromosoma alargado en forma de cruz, que proviene del estiramiento que experimentan los cromosomas en forma de rombo en su ascensión polar.

Fig. 35.—Diversas formas de cromosomas metafásicos que pertenecen a un mismo núcleo; *b*, cromosomas en forma de rombo; *d*, cromosomas en forma de cruz hendida.

Figs. 36 y 37.—Cromosomas en forma de rombo con los extremos de las VV engrosados y en contacto.

Figs. 38 y 39.—Dos anafases I. En algún polo está presente el centrosoma, formado por dos bastoncitos divergentes. El cromosoma separado en la figura 39 pertenece a la misma anafase; se ha dibujado aparte para hacer ver su forma típica en rombo, en cuyos ángulos agudos se insertan las fibras del huso.

Figs. 40 y 41.—Término de la anafase I. Los cromosomas-hijos son ocho en cada polo; su tamaño no es igual.

Fig. 42.—Una metafase II. Cromosomas formados por dos ramas diversamente superpuestas. Centrosomas en forma de bastoncitos divergentes.

Fig. 43.—Metafase II. Las dos mitades comienzan a separarse divergentemente.

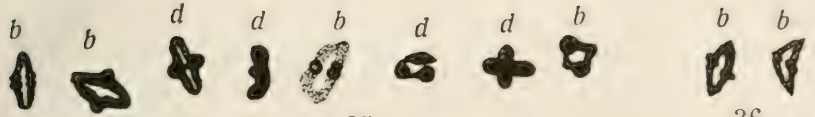
Fig. 44.—Diversas formas de cromosomas pertenecientes a una misma metafase II. Distintas maneras de separarse las dos mitades.

Fig. 45.—Reorganización de la cromatina en un ovillo apretado en los espermiocitos.

Fig. 46.—Contracción del ovillo de los espermiocitos.

Fig. 47.—Se ha originado por fin una masa cromatínica uniforme y de contorno irregular, de la que derivará la cabeza del espermatozoo, cuya cola comienza a esbozarse en forma de filamento en el borde claro de la cavidad, en el que se ve el idiosoma.

32 33 34

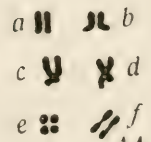


35 36

37 38 39 40 41

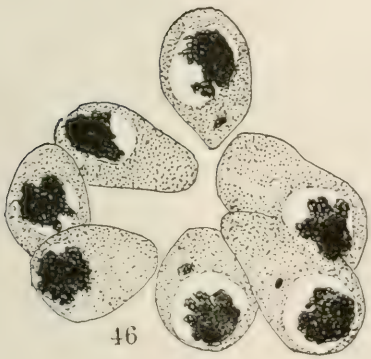
42

43

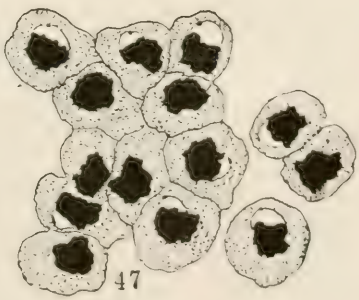


44

45



46



47

ÉTUDES HISTOLOGIQUES SUR LA GREFFE OVARIENNE

PAR

M. ATHIAS

Institut de Physiologie de la Faculté
de Médecine, Université de Lisbonne.

Plusieurs auteurs ont fait l'examen microscopique d'ovaires transplantés et nous renseignent assez exactement au sujet des principales modifications histologiques qu'ils subissent. Les uns étudièrent surtout les phénomènes dégénératifs dans les premiers temps de la greffe et la régénération du parenchyme de l'organe qui se produit après le rétablissement des connexions vasculaires. Ils s'occupèrent notamment du sort des follicules de De Graaf et reconnurent que beaucoup d'entre eux persistent et se développent dans les nouvelles conditions tout comme *in situ*, donnant origine à des corps jaunes toutes les fois que la déhiscence peut avoir lieu. D'autres observateurs se sont attachés plus spécialement à rechercher comment se comportent l'épithélium de revêtement, les cellules interstitielles, etc. C'est à Knauer, Grigorieff, Ribbert, Marchese, Herlitzka, Foà, Schultz, Amico Roxas, Katsch, Limon, Marshall et Jolly, Basso, Carmichael, Sauvé, Higuchi, Steinach, Tschernischoff, Pardi, Tussau, Loeb, Sand, Moore, etc., que l'on doit les données histologiques fondamentales relatives à la greffe ovarienne.

Mais en dépit de tous ces travaux, la question est encore loin d'être épuisée. Au cours des recherches que j'ai entreprises dans le but de me rendre compte des changements de structure que l'ovaire présente par suite de la transplantation et d'éclaircir certains problèmes physiologiques, je me suis aperçu que bien des points, même ceux qui avaient le plus retenu l'attention, méritaient une analyse plus approfondie. Ayant fait un grand nombre d'essais sur divers animaux, j'ai réuni un matériel assez abondant pour une étude histologique

et cytologique qui amplifie et complète en partie celles de mes prédécesseurs.

J'ai utilisé pour mes expériences le cobaye et, moins souvent, le chien, le chat, le hérisson et le singe. Les ovaires, implantés dans le tissu cellulaire sous-cutané ou entre les plans musculaires de la paroi abdominale, sur le même sujet (autogreffe) ou sur un autre sujet de la même espèce (homogreffe ou isogreffe), furent extirpés depuis deux jours jusqu'à plus de deux ans après l'opération. L'homogreffe a été pratiquée soit sur des femelles normales ou préalablement ovariectomisées, soit sur des mâles, le plus souvent châtrés. J'ai aussi examiné quelques ovaires ou fragments d'ovaire greffés sur le péritoine du même individu. Il me semble inutile de décrire ici la technique opératoire et de donner la relation complète de mes essais. Les greffons ont été d'ordinaire fixés par le liquide de Zenker; dans quelques cas, la fixation fut faite dans le formol picro-acétique de Bouin, la liqueur de Flemming ou celle de Kolster. Après enrobement à la paraffine, les pièces ont été coupées en série. Pour la coloration des coupes, j'ai employé les méthodes suivantes: hématéine-éosine, hématoxyline au fer-érythrosine, rouge Magenta-picro-carmin d'indigo de Cajal, bleu de toluidine-éosine-orange de Dominici, bleu de méthyle-éosine de Mann, rouge d'acridine-Wasserblau-acide picrique de Traina. Pour quelques détails cytologiques plus fins, j'ai eu recours aux procédés de Benda et de Regaud.

On ne trouvera pas dans les pages suivantes un exposé complet de tous les phénomènes histologiques de la greffre ovarienne; mes investigations étant encore inachevées, je ne puis envisager que les points sur lesquels les résultats obtenus me permettent d'apporter quelques contributions à la connaissance de la question. Après un résumé de l'évolution générale des modifications qui s'observent dans le transplant, de façon à établir les phases par lesquelles il passe pour reprendre et fonctionner, ou bien pour être résorbé, je m'occuperai particulièrement de l'épithélium de revêtement et des éléments folliculaires. Chemin faisant, je mettrai en parallèle mes observations avec celles de mes devanciers et je ferai les rapprochements nécessaires entre ce qui se voit dans l'ovaire transplanté et les processus qui ont lieu normalement dans l'ovaire *in situ* ainsi que dans d'autres circonstances expérimentales.

Évolution générale des modifications déterminées dans l'ovaire par la greffe.

L'ovaire greffé sous la peau ou entre les plans musculaires de la paroi abdominale reste libre pendant quatre à six jours, comme il est facile de le vérifier par la palpation. Il se soude ensuite aux tissus environnants, devient immobile et d'ordinaire augmente un peu de volume. Si on le prélève avant la formation des adhérences, on y constate, à l'examen microscopique, des altérations profondes, dues en partie au traumatisme opératoire, en plus grande partie aux troubles de la nutrition qui résultent de la transplantation. Toute la portion centrale de l'organe, privée de matériaux nutritifs, se nécrose; tant que la circulation n'est pas rétablie: seuls les éléments de la périphérie pouvant recevoir des liquides interstitiels et se nourrir à la façon des tissus cultivés dans du plasma en dehors de l'organisme restent plus ou moins intacts. Les modifications que subit le parenchyme ovarique durant cette *période de dégénérescence* furent assez bien étudiés par Ribbert, Knauer et Katsch, entre autres; mes observations confirment les descriptions qu'ils en donnent.

La zone périphérique qui persiste à peu près inaltérée est toujours très mince; elle ne dépasse guère la région où se trouvent logés les follicules primordiaux. On y constate principalement les phénomènes suivants. Le tissu conjonctif qui forme la couche appelée improprement albuginée devient plus lâche, ses éléments constituants étant dissociés vraisemblablement par la pénétration du plasma interstitiel. Il se produit ainsi un élargissement de la tunique dont l'épaisseur atteint trois à cinq fois l'épaisseur normale. Ceci contribue notablement à l'augmentation du volume du greffon. De nombreuses cellules de cette couche entrent en division mitotique. L'épithélium superficiel présente aussi divers changements. Quelques oocytes se détruisent.

Dans la partie centrale, les cellules, aussi bien du stroma que des formations spécifiques de l'ovaire, se tuméfient, se creusent de vacuoles et se désagrègent. Leurs noyaux deviennent pycnotiques, puis perdent leur affinité pour les matières colorantes. Le tissu conjonctif se relâche. On voit du sang extravasé dans le tissu interstitiel et même à l'intérieur des cavités folliculaires. Les capillaires sont fortement dilatés.

Autour du transplant apparaissent de nombreux lymphocytes, qui

l'envahissent de toutes parts. Loeb a insisté récemment sur ce phénomène auquel il attribue une signification particulière au point de vue du sort de la greffe, ces éléments jouant un rôle important dans la destruction des tissus étrangers. Il a montré que cette réaction lymphocytaire est bien plus intense dans les cas d'homotransplantation et surtout d'hétérotransplantation que dans ceux d'autotransplantation. L'infiltration est très grande dans les follicules et les corps jaunes en voie de nécrose.

A cette période fait suite une autre, de plus longue durée, caractérisée par la *régénération* du parenchyme ovarique. Les phénomènes de nature progressive se montrent lorsque des néovaisseaux commencent à pénétrer d'abord dans la zone superficielle, puis dans la profondeur. Des faisceaux conjonctifs s'enfoncent dans le greffon accompagnant les vaisseaux, et des fibres musculaires viennent souvent s'implanter sur sa surface. Les portions de l'épithélium de revêtement, qui avaient échappé au moment de l'opération, disparaissent en totalité ou presque entièrement. L'infiltration lymphocytaire persiste pendant longtemps; des cellules géantes se disposent fréquemment autour de l'organe et s'insinuent parfois dans celui-ci, gagnant la région nécrosée.

Les premiers néovaisseaux se forment d'après Tschernischoff au troisième jour; Knauer, Marchese et Basso en ont rencontré au quatrième jour; Preobrachensky dit qu'ils pénètrent le transplant du 6ème au 8ème jour; suivant Ribbert, cette pénétration se fait du 7ème au 10ème jour. Pour ma part, je ne les ai vus nettement que sur des pièces excisées à partir du 5ème jour de la greffe.

Dès que la nouvelle vascularisation permet l'apport de matériaux nutritifs en quantité suffisante pour l'alimentation du tissu transplanté, plusieurs follicules commencent à se développer; la couche corticale se reconstitue peu à peu et reprend un aspect qui, à première vue, ressemble à sa structure normale. Les figures de mitose sont très abondantes dans le stroma conjonctif.

Le transplant continue le plus souvent à augmenter de volume après s'être fixé, au cours de la deuxième semaine; il atteint trois ou quatre fois la taille de l'ovaire normal et se maintient pendant plusieurs jours sans présenter aucun changement appréciable à la palpation. Puis ses dimensions se réduisent progressivement. C'est à ce moment que la destinée ultérieure de la greffe se dessine. Dans quelques cas, l'organe greffé diminue très rapidement et finit par disparaître sans laisser de traces. L'étu-

de histologique de ces greffons montre que le processus de régénération s'est arrêté et que l'envahissement par les éléments migrateurs s'est poursuivi d'une manière très active. La résorption se fait en peu de temps, deux à trois mois au maximum. Dans d'autres cas, plus fréquents s'il s'agit d'une autogreffe que d'une homogreffe, l'ovaire revient à sa taille initiale ou bien reste un peu plus volumineux. Au microscope, on s'aperçoit que son parenchyme se reconstitue plus régulièrement, les parties nécrosées sont en voie de résorption; la tunique albuginée reprend son épaisseur primitive. L'organe transplaté entre ainsi dans une phase d'*activité fonc-*

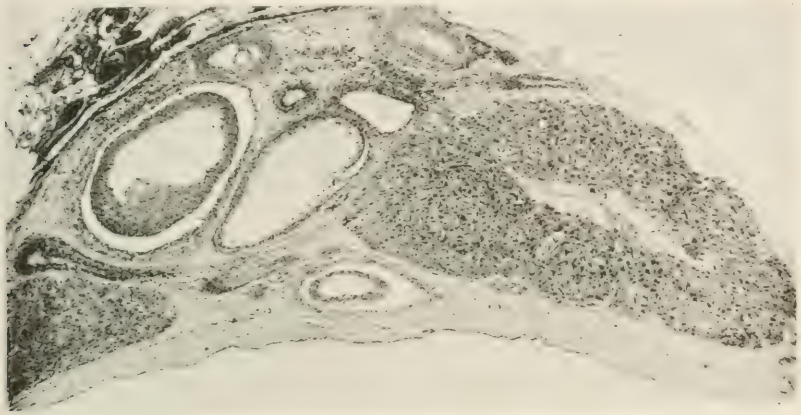


Fig. 1.—Ovaire de cobaye, 133 jours après l'homogreffe. Follicules de de Graaf cavitaires, quelques-uns de très grandes dimensions; corps jaunes volumineux. Liq. de Zenker; hématox. au fer-érythr. Grossissement, 30 diamètres.

tionnelle. Les transformation dont il est le siège sont semblables à celles qui ont lieu lorsqu'il est en place. Les follicules se développent de la même façon; beaucoup d'entre eux arrivent à des stades assez avancés de leur évolution et sont frappés d'atrésie, en donnant origine à de faux corps jaunes. Il en est qui atteignent la maturité et subissent même la déhiscence, comme le prouve la présence de corps jaunes vrais. Ce dernier fait est exceptionnel dans les greffes sous-cutanées; il a été signalé bien plus fréquemment dans des greffes péritonéales ou génitales, divers expérimentateurs ayant vu la gravidité se produire à la suite de ces opérations (Morris, Knauer, Grigorieff, Mc Cone, Foà, Magnus, Frank, Castle et Phillips, Voronoff, etc.). Des cellules interstitielles se forment continuellement aux dépens des éléments théciques des follicules en atrésie.

Mais, ainsi que le fait remarquer justement Sauvé, l'ovaire greffé se réorganise sur un type plus ou moins différent du type normal. Les différences concernent principalement la taille et la répartition de ses formations constituantes. Les ovisacs deviennent souvent gigantesques; les corps jaunes qui en dérivent ont des dimensions énormes. La thèque des ovisacs atrésiés s'hypertrophie quelquefois d'une manière extraordi-

Fig. 2.—Ovaire de cobaye, 7 mois et 5 jours après l'homogreffe sur mâle. Follicules de De Graaf à divers stades de l'accroissement, la plupart cavitaires. Liquide de Zenker; hémalun-éosine; Grossissement, 20 diamètres.

naire. Les figures 1, 2 et 3 montrent nettement l'aspect que peut prendre l'ovaire dans ces conditions. Il n'est pas rare de trouver aussi des anomalies de formation des corps jaunes, aux dépens de follicules non rompus.

Un fait intéressant, déjà remarqué par plusieurs observateurs et que j'ai eu l'occasion de confirmer, c'est le développement rapide que prennent les ovisacs dans les ovaires transplantés. Cette évolution accélérée est évidemment liée à une exagération des processus nutritifs par suite de l'entrée de vaisseaux sanguins par toute l'étendue de la surface du greffon. Foà a vu qu'un ovaire embryonnaire implanté sur un sujet arrivé à

maturité sexuelle accélère de beaucoup son évolution et atteint bientôt la structure d'un ovaire adulte. D'après Tussau, en moins de deux mois l'ovaire embryonnaire présente en tous points les signes histologiques d'une sénilité prématurée qui traduit un accroissement de sa vitalité.

Fig. 3.—Ovaire de cobaye, 10 mois après l'homogreffe sur mâle. Follicules pour la plupart cavitaires et kystiques. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Grossissement, 25 diamètres.

La période d'activité fonctionnelle peut se prolonger pendant plus de trois ans, suivant les travaux de Knauer sur la lapine. Je n'ai pas cherché à déterminer avec précision sa durée chez les animaux sur lesquels ont porté mes essais. Je crois cependant pouvoir affirmer qu'elle varie selon les circonstances. Des ovaires greffés sur des cobayes, excisés au bout de deux ans, étaient encore en état de fonctionner; ils renfermaient des follicules à différents stades de développement et des éléments interstitiels.

La même chose fut notée dans un ovaire autogreffé chez un *Cercopithecus sabaeus* et enlevé 22 mois après l'opération (fig. 4). Par contre, un ovaire de chatte placé sous la peau du même individu ne contenait, au bout de 18 mois, que des amas de cellules interstitielles et des nodules anovulaires.

Dans tous les cas, les altérations qui frappent l'ovaire transplanté, et qui se poursuivent graduellement, le conduisent à une phase de *déclin*

Fig. 4.—Ovaire de *Cercopithecus sabaeus*, 22 mois après l'autogreffe. Portion d'un ovisac très volumineux; quelques follicules atrétiques; tissu interstitiel abondant. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Grossissement, 80 diamètres.

précoce. Le plus souvent, il s'y forme des kystes d'origine folliculaire, dont le nombre et les dimensions deviennent de plus en plus grands (figure 5). Ces kystes compriment les tissus environnants qui finissent par s'atrophier. Le volume du transplant augmente alors de nouveau et atteint parfois une grosseur considérable; la figure 6 représente un ovaire de cobaye greffé sur mâle, devenu kystique et prélevé au bout de neuf mois. A l'examen histologique de la pièce, on a constaté la présence de quelques follicules fortement aplatis, dans l'épaisseur de la paroi de la cavité qui était excessivement mince. Des productions kystiques s'originent aussi quelquefois aux dépens de corps jaunes ou de portions de l'oviducte transportées

avec l'ovaire [1]. L'épithélium folliculaire peut donner aussi naissance à des proliférations atypiques, telles que celle que j'ai récemment décrite.

Il est d'autres cas où la palpation ne permet de reconnaître aucune modification du greffon; l'étude microscopique montre cependant que les

Fig. 5.—Ovaire de Cobaye, 10 mois et demi après l'homogreffe. Nombreuses cavités kystiques; un corps jaune très gros. Liquide de Zenker; hématox. au fer-éosine. Grossissement, 40 diamètres.

[1] Des cas des transformation kystique de l'ovaire greffé chez la femme ont été publiés par Zaher, Tuffier et Vignes, etc. On a dû faire alors l'ablation du transplant, qui avait pris un grand développement et provoquait des douleurs intenses.

éléments nobles y sont très peu abondants, les cellules interstitielles ayant persisté à peu près seules au sein d'un stroma conjonctif dense. C'est la même rareté des cellules sexuelles déjà signalée par Branca dans l'ovaire ectopique.

En résumé, on peut dire que la greffe ovarienne a toujours une durée limitée, même lorsque sa reprise a été parfaite. En effet, elle ne maintient son activité que tant qu'il y a des follicules capables de se développer. Or, ces follicules, dont le nombre se trouve amoindri en conséquence des phénomènes de nécrose des premiers temps de la greffe, arrivent au terme de leur évolution plus vite que dans les conditions normales. Même en admettant, comme le portent à croire les observations qui seront rapportées plus loin, qu'une néoformation ovulaire ait lieu dans des invaginations épithéliales des ovaires transplantés, elle ne compense pas les pertes, les oocytes de cette provenance étant voués à une destruction prématurée. La provision des follicules est donc bientôt épuisée; il en résulte que l'organe greffé atteint sa période de déclin au bout d'un laps de temps qui n'est jamais bien long. Il laisse comme reliquat une masse kystique ou un simple nodule fibreux.

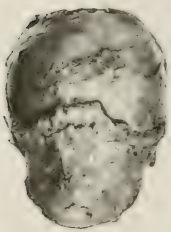


Fig. 6.—Ovaire de cobaye greffé sur un mâle; transformation kystique. Extirpation 9 mois après la greffe. Formol. Grandeur naturelle.

Telle est la série de processus qui se déroulent dans un ovaire greffé sous la peau. Il importe maintenant d'étudier de plus près comment se comportent les divers éléments ovariens, soit avant le rétablissement de la circulation, soit plus tard, après la fixation de l'organe, pendant les phases de reconstitution et de déchéance de son parenchyme.

L'épithélium ovarien.

Comme il a été dit plus haut, le revêtement épithélial de l'ovaire greffé tantôt disparaît entièrement au moment où se forment des adhérences aux tissus environnants, tantôt persiste en certains endroits qui ne se soudent pas. Des fentes tapissées par de l'épithélium restent souvent interposées entre le greffon et ces tissus (fig. 7); elles s'enfoncent parfois dans l'organe, ainsi que le montre la figure 8. Quand on examine des coupes d'ovaires greffés depuis deux ou trois jours, on remarque que

d'ordinaire l'assise épithéliale n'existe plus que par places, ce qui fait supposer qu'elle s'es détachée à cause des manipulations nécessaires pour la transplantation. Katsch, qui a étudié des pièces prélevées au bout de 4 à 6 heures, a vu des solutions de continuité de cette assise et les a attribuées au traumatisme opératoire.

La plupart des auteurs qui ont pratiqué l'analyse histologique d'ovaires greffés laissent un peu dans l'ombre l'épithélium superficiel et se con-

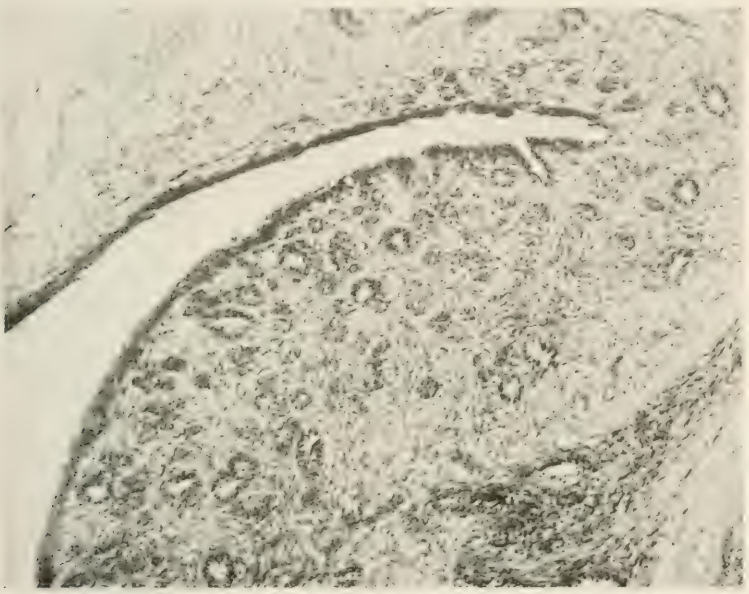


Fig. 7.—Ovaire de chienne, 10 mois après l'autrogreffe. Epithélium de recouvrement dans une fente interposée entre le greffon et les tissus de la paroi abdominale; formations épithéliales dans la couche sous-jacent. Liquide de Zenker; hémalun-éosine. Grossissement, 90 diamètres.

tentent de dire s'il était présent ou absent, sans ajouter grand'chose au sujet de l'état dans lequel il se trouvait (Grigorieff, Marchese, Preobrachensky, Basso, Carmichael, Scheurer, Higuchi, Kawasoye, Tschernischoff, etc.). Quelques-uns seulement s'en sont occupés plus spécialement et signalent différentes modifications intéressantes. D'après Ribbert, l'épithélium ovarien se présente au bout de deux jours très nettement épaissi en quelques endroits et constitué par deux assises de cellules. Les limites d'avec l'albuginée ne sont pas aussi tranchées que dans l'ovaire normal. Ses éléments sont cubiques ou cylindriques, plus volumineux que dans

l'ovaire témoin; beaucoup sont en voie de division. L'épaisseur de la couche épithéliale augmente encore jusqu'au septième jour.

Knauer a observé, dans un transplant de 6 jours, une prolifération considérable de l'épithélium germinatif. Herlitzka a constaté la désagré-

Fig. 8.—Ovaire de cobaye, 8 mois et 17 jours après l'homogreffe sur mâle. Epithélium superficiel tapissant une fente. Follicules primordiaux. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Grossissement, 140 diamètres.

gation des cellules de la couche de recouvrement dans la greffe de 8 jours; le noyau subit un processus de caryolyse. Elle est souvent bien conservée, mais en quelques points les noyaux sont peu colorables. L'auteur a vu des figures de mitose dans un cas où il y avait lésion mécanique. Schultz a trouvé aussi des cellules en mitose.

D'après les recherches plus étendues de Katsch, les premières altérations sont déjà visibles au bout de 4 à 6 heures. Il y tout d'abord une

augmentation du volume des cellules, dont le protoplasme devient trouble et granuleux; les noyaux se colorent faiblement ou bien prennent fortement les couleurs; on voit aussi des phénomènes de caryolyse. Les limites cellulaires sont indistinctes. Des gouttelettes de graisse apparaissent dans le cytoplasme. Bientôt, l'épithélium manifeste une tendance à

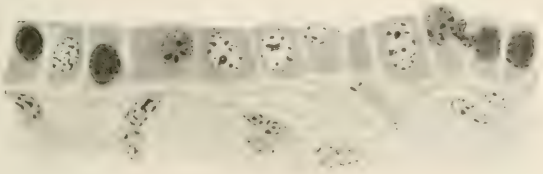


Fig. 9.—Portion de l'épithélium de recouvrement d'un ovaire de cobaye, 3 jours après l'homogreffe. Cellules de forme normale, un peu augmentées de volume. On voit un leucocyte entre deux cellules. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Obj. apochr. 1,30; oc. comp. 4 de Zeiss.

se régénérer. Ses cellules prolifèrent par caryocinèse au voisinage des points où il fait défaut à cause du traumatisme. Le nombre des rangés cellulaires augmente; il peut aller jusqu'à six.

Tussau a noté l'augmentation de l'épaisseur de la couche superficielle. Les cellules, plus volumineuses, ovalaires, parfois aplaties, montrent quelques formes mitotiques.

Sur mes préparations, j'ai observé aussi des modifications de l'épithélium ovarien. Dans des ovaires de cobaye, prélevés deux ou trois

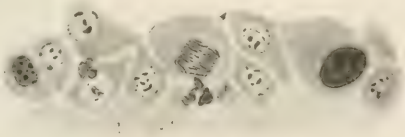


Fig. 10.—Une autre portion de l'épithélium du même ovaire de la figure 9. Cellules en partie globuleuses; une figure de mitose. Leucocytes insinués entre les éléments superficiels. Même grossissement.

jours après la greffe et encore libres, les cellules du revêtement épithélial se montrent souvent augmentées de volume, mais sans avoir beaucoup changé de forme, sauf en quelques points où elles sont devenues plus ou moins globuleuses et semblent en voie de desquamation (fig. 9 et 10). Les noyaux conservent en général leur polychromaticité habituelle. En

quelques endroits il y a deux ou trois rangées cellulaires, mais partout ailleurs on n'en trouve qu'une seule.

Le cytoplasme des cellules altérées se colore fortement par l'éosine et renferme souvent des vacuoles; les noyaux, plus gros qu'à l'état normal, présentent quelquefois des signes de dégénérescence. La pycnose est fréquente. Sur les coupes des pièces fixées par les mélanges osmiques, on voit des gouttelettes graisseuses dans le cytoplasme de quelques cellules. Les figures de mitose sont très nombreuses dans l'assise de recouvrement des greffons de peu de jours. Les unes semblent évoluer régulièrement; d'autres sont hyperchromatiques, multipolaires et asymétriques (fig. 11).

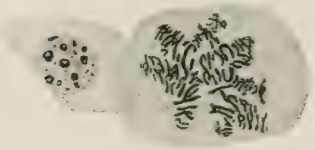


Fig. 11.—Deux cellules de l'assise épithéliale d'un ovaire de cobaye, 3 jours après l'homogreffe. Forme mitotique pluripolaire, hyperchromatique. Liquide de Zenker; méthode trichromique de Cajal. Obj. apochr. 1,30; oc. comp. 8.

Les contours des cellules sont très souvent indistincts; il n'y a plus une délimitation aussi bien tranchée que dans l'ovaire normal entre l'épithélium superficiel et l'albuginée. Je crois que cet effacement des limites entre les deux couches n'est pas dû à la disparition de la membrane vitrée, parce que cette formation n'existe pas au-dessous de l'épithélium ovarien, du moins chez le cobaye, la chienne, la chatte et les chauves-souris [1]. Il doit tenir principalement aux altérations des éléments épithéliaux d'une part, au gonflement du tissu sous-jacent d'autre part. Des leucocytes assez abondants s'engagent entre les cellules de la couche de revêtement (voir les figs. 9 et 10).

Plus tard, après la formation des adhérences, les portions d'épithélium qui tapissent les fentes interposées entre le transplant et les tissus avoisinants offrent la même structure que dans l'ovaire non greffé. Les cellules reprennent leurs caractères normaux; la délimitation d'avec l'albuginée redevient nette. On peut retrouver ces restes de l'assise épithéliale parfaitement conservés, plus de deux ans après la transplantation.

[1] On sait que quelques histologistes admettent que l'épithélium qui recouvre la surface de l'ovaire repose sur une mince membrane vitrée ou même sur un endothélium (d'Antin). Lacassagne aurait vu cette membrane chez la lapine. D'autres auteurs nient son existence (Azevedo Neves, etc.); Regaud et Policard n'affirment pas qu'elle soit présente dans l'ovaire de la chienne.

Invaginations épithéliales et néoformation ovulaire.

Des végétations de l'épithélium superficiel dans des ovaires greffés ont été décrites par divers auteurs. Ribbert a vu des dépressions et parfois des bourgeons épithéliaux pénétrant dans le tissu conjonctif sous-jacent, deux jours après la greffe. Au dixième jour, il y avait des groupes cellulaires ayant le caractère épithélial et ressemblant à des follicules; quelques-uns de ces amas étaient rattachés à l'assise de recouvrement. Knauer a rencontré également des cordons constitués par de petites cellules, tirant vraisemblablement leur origine de l'épithélium, et des groupes de cellules occupant la périphérie des greffons et ayant une certaine ressemblance avec des follicules; ils existaient encore plusieurs mois après la transplantation. Il n'a pas observé la néoformation ovulaire, mais il admet qu'elle peut avoir lieu. Schultz mentionne aussi des invaginations de l'épithélium avec production d'ovules. Tussau a remarqué des dépressions en forme d'entonnoir.

Les invaginations de l'assise superficielle sont très nombreuses dans quelques-uns des ovaires greffés que j'ai eu l'occasion d'étudier. Ce sont les pièces prélevées au cours des premiers temps de la greffe qui présentent des proliférations épithéliales plus abondantes. L'ovaire de cobaye adulte introduit sous la peau constitue un matériel très favorable pour l'observation de ce phénomène. Je dois dire qu'il n'est pas constant, mais seulement assez fréquent; il se produit aussi bien dans les autogreffes que dans les homogreffes.

Ces invaginations se trouvent de place en place, sur tout le pourtour de l'organe, là où l'épithélium n'a pas été détruit par le traumatisme opératoire. La plupart d'entre elles sont de simples dépressions de la couche de revêtement et ne dépassent guère le tiers externe de l'albuginée. Quelques-unes cependant sont bien plus développées et s'enfoncent perpendiculairement ou obliquement par rapport à la surface, jusqu'à la limite profonde de la zone qui ne s'est pas nécrosée après la privation de l'irrigation sanguine. Ce sont des cordons pleins ou creux, parfois sinueux, présentant assez souvent des diverticules; il en est qui se bifurquent en donnant des branches de longueur inégale. Ils se terminent quelquefois par une extrémité un peu renflée, la formation ayant alors l'aspect d'une vésicule appendue à un cordon cellulaire plein. La figure 12 représente

une invagination épithéliale au début; comme on y voit, les cellules se multiplient activement par caryocinèse en donnant naissance à un bourgeon qui croît vers la profondeur. La végétation de la figure 13 a une forme vésiculeuse et est reliée à la couche superficielle par un mince pédicule.

Les cellules qui composent ces formations sont polyédriques, plus claires que celles du revêtement, à limites parfois indistinctes; elles renferment chacune un noyau arrondi ou ovalaire, contenant un réseau très fin et des particules chromatiques irrégulières, de dimensions variables, quelques-unes appliquées contre la face interne de la membrane nucléaire. On y aperçoit assez souvent des figures de division caryocinétique.

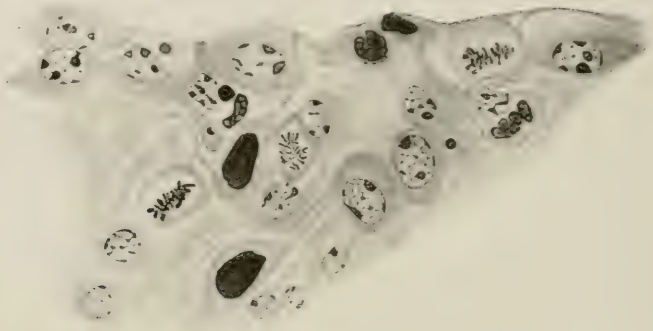


Fig. 12.—Ovaire de cobaye, 3 jours après la greffe. Invagination de l'épithélium superficiel au début. Trois figures de mitose. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Obj. 1,30; oc. 8.

Dans quelques invaginations, j'ai rencontré, à côté des cellules indifférentes, des éléments ayant tous les caractères des oocytes (figs. 14 et 15). Ce sont des éléments volumineux, de forme globuleuse, à noyau excentriquement placé; leur cytoplasme présente un amas de granulations mitochondriales en forme de croissant, embrassant le noyau; dans la partie la plus épaisse de cet amas, on voit un corps vitellin typique. Il ne me paraît pas douteux que ces oocytes ont pris naissance par transformation de certaines cellules des végétations de l'épithélium ovarien. Je n'ai pas observé toute la série des modifications par lesquelles passe le noyau des éléments sexuels depuis le stade protobroque jusqu'à l'oocyte du follicule primordial. Peut-être cette évolution se fait-elle d'une manière abrégée dans les conditions où se trouvaient les ovaires. Il faut noter aussi que le nombre des éléments examinés n'a pas été assez grand pour permettre

une étude complète du phénomène. Tout ce que l'on peut dire c'est que, dans des ovaires adultes greffés, on assiste parfois à une néoformation ovulaire aux dépens des cellules qui résultent de la prolifération de la couche épithéliale superficielle.

A l'état normal, il est très rare de voir des invaginations de l'épithélium ovarien chez le cobaye. Parmi les auteurs qui se sont occupés de l'ovaire de ce rongeur, seuls Paladino, Ebner et Cesa-Bianchi ont signalé le fait. Le premier a constaté la présence d'invaginations peu profondes,

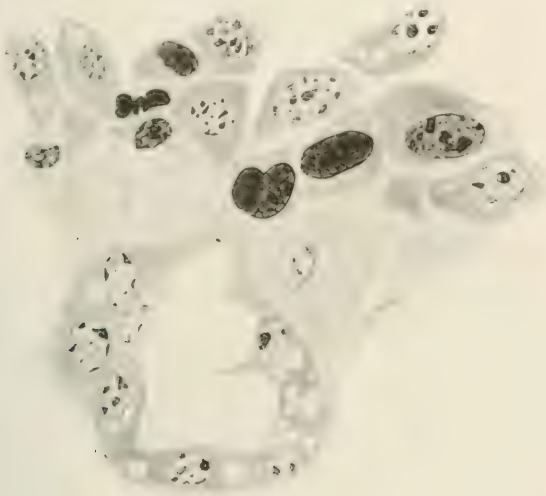


Fig. 13.—Invagination épithéliale creuse du même ovaire de la figure 9. Une oogonie (?) dans la paroi, à gauche. Même coloration. Obj. apochr. 1,30; oc. 8.

situées entre des sortes de papilles faisant saillie à la surface de l'organe. Ebner dit avoir vu des cordons à ovules très courts. Quand à Cesa-Bianchi, il a vérifié que les végétations épithéliales sont fréquentes chez les jeunes, mais deviennent de plus en plus rares à mesure que l'âge avance et sont extrêmement rares chez l'animal qui a atteint son développement complet. J'ai examiné à ce point de vue un certain nombre d'ovaires de cobayes sacrifiés à différentes époques de la vie sexuelle, n'ayant trouvé des invaginations de l'épithélium que tout à fait exceptionnellement. Ce que l'on rencontre quelquefois, surtout chez les animaux jeunes, ce sont des dépressions peu profondes de l'assise épithéliale, ainsi que des élévations papilliformes. Les cordons ovigènes n'y existent presque jamais.

Une seule fois, chez une femelle gravide, j'ai vu des bourgeons épithéliaux contenant des oocytes. Les figures de mitose sont aussi excessivement rares dans l'épithélium de l'ovaire adulte normal.

Comme l'ont sait, la question de l'activité prolifératrice de l'épithélium ovarien chez l'adulte est très controversée, surtout en ce qui concer-

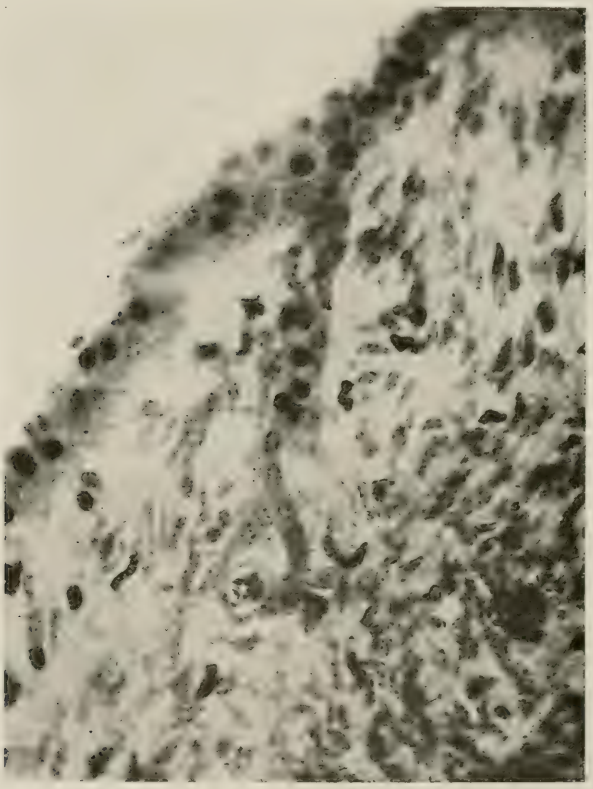


Fig. 14.—Végétation ovigène provenant du même ovaire de la figure 9. Grossissement, 400 diamètres.

ne la néoformation ovulaire. Plusieurs histologistes ont décrit chez divers animaux (chatte, chienne, lapine, etc.) des invaginations aux dépens desquelles se produiraient des ovules, soit d'une manière permanente, soit seulement pendant le rut et la gravidité (Pflüger, Koster, Wagener, Balbiani, Paladino, Slaviensky, Lange, Amann, Ebner, Salazar, etc.). Suivant Paladino, l'un des principaux défenseurs de cette opinion, ce processus compenserait la destruction continuelle du parenchyme ovarique

par atrésie des follicules de De Graaf. D'autres auteurs se sont prononcés contre cette formation d'oocytes durant toute la vie, bien qu'ils aient retrouvé les végétations épithéliales. Celles-ci ne seraient que des restes

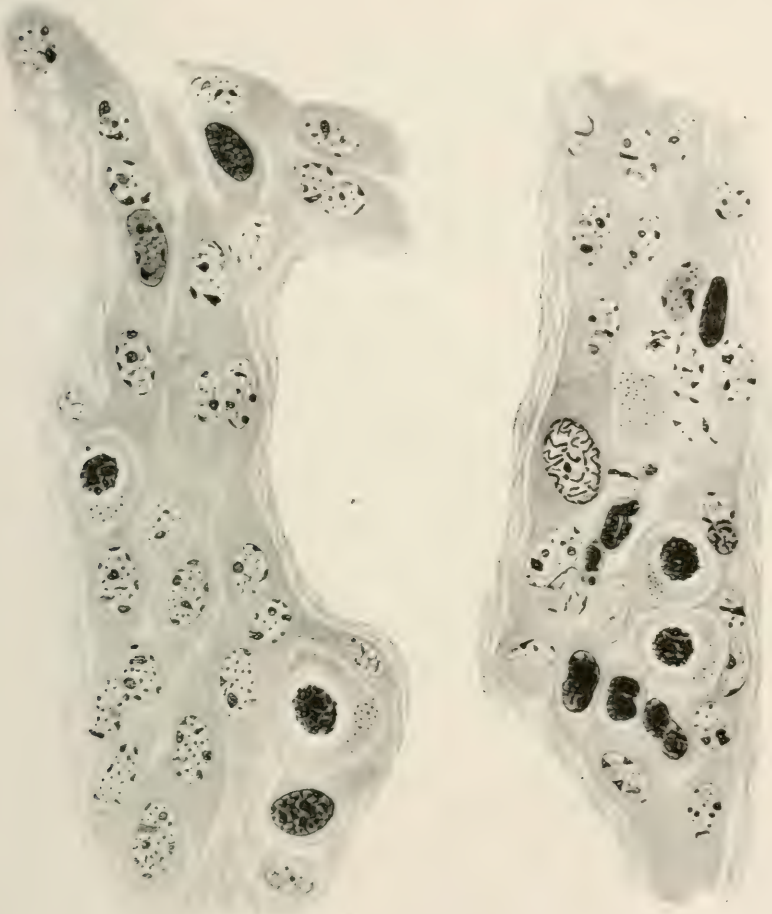


Fig. 15.—Deux coupes d'un cordon ovigène dérivé de l'épithélium de recouvrement du même ovaire de la figure 12. On aperçoit des oocytes, dans l'épaisseur de ce cordon; corps vitellin au milieu d'une couche mitochondriale dans les oocytes. Une cellule en mitose (oogonie?). Hématox. au fer-érythr. Obj. 1,30; oc. comp. 8.

d'un processus qui a eu lieu à la période embryonnaire, mais n'aurait plus d'utilité à l'âge adulte (Waldeyer, d'Antin, Koelliker, Winiwarter, Azevedo Neves, Lacassagne, etc.). Tout récemment, Gérard a fait connaître un exemple remarquable de persistance des phénomènes d'ovogénèse chez

l'adulte, dans l'ovaire de *Galago mossambicus*. On voit donc que le problème n'est pas encore résolu d'une façon définitive. Tout porte cependant à admettre que le phénomène se produit normalement chez certai-

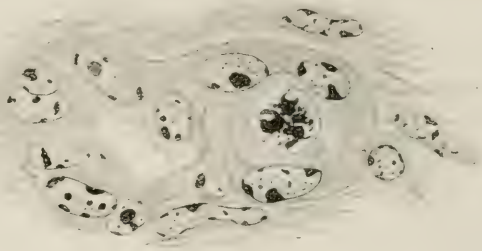


Fig. 16.—Une formation épithéliale renfermant un oocyte, de la zone corticale d'un ovaire de cobaye, 3 jours après la greffe. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Obj. 1,30; oc. 8.

nes espèces animales, tandis que chez d'autres il est tout à fait exceptionnel ou n'a jamais lieu dans l'ovaire adulte.

On a aussi observé des proliférations de l'épithélium ovarien dans des conditions expérimentales autres que la greffe. En pratiquant des in-

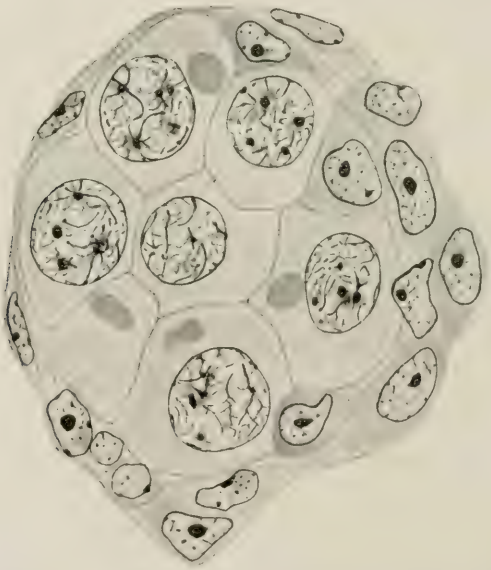


Fig. 17.—Un groupe d'oocytes d'un ovaire de cobaye, 12 jours après l'homogreffe. Chaque ovule renferme un corps vitellin. Liquide de Zenker; hémalun-éosine. Obj. 1,30; oc. 8.

cisions à la surface des ovaires et en en extirpant de petits fragments, différents expérimentateurs ont noté que les éléments épithéliaux prolifèrent plus ou moins activement et donnent origine à des végétations vers la profondeur. Mais, tandis que les uns (Harriet, Pugnat) affirment qu'il y a en même temps des processus ovogénétiques, d'autres (Schmitz, Capobianco) n'ont pas vu apparaître des cellules sexuelles. Lacassagne n'a rien obtenu, pas même des invaginations.

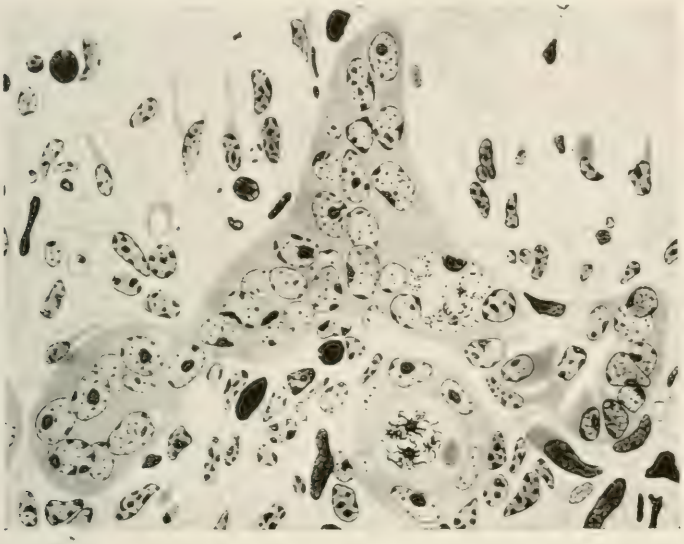


Fig. 18.—Cordon ovigène (?); ovaire de cobaye, 3 mois et 11 jours après l'homogreffe. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Obj. 1,30; oc. 8.

Par l'action des rayons X, Fellner et Neumann auraient provoqué la production de nouveaux follicules. Le fait a été nié par Zaretzky, Reifferscheid et Lacassagne, qui n'ont constaté que des invaginations. Au dire de ce dernier auteur, les formations en question entrent souvent en rapport avec des follicules, mais jamais il n'y a des oocytes dans leur intérieur.

Mes observations relatées plus haut, qui confirment et amplifient celles de Ribbert, Knauer et Schultz, démontrent que la néoformation ovulaire est possible dans l'ovaire adulte greffé, même chez des espèces chez lesquelles le phénomène est excessivement rare à l'état normal, comme c'est le cas pour le cobaye.

Dans ces mêmes greffons non encore adhérents, mais surtout dans ceux qui sont excisés après la soudure aux tissus ambiants, la zone périphérique renferme de nombreuses formations épithéliales qui, bien que n'étant pas en connexion avec l'assise de revêtement, proviennent manifestement de sa prolifération. Il y en a de deux sortes, les unes contenant des ovules, les autres anovulaires.

Les formations à ovules sont tantôt des cordons plus ou moins longs et sinueux, ayant le même aspect que les végétations décrites plus haut et renfermant un nombre variable d'oocytes, tantôt des amas cellulaires de forme arrondie ou allongée, contenant un ou deux oocytes autour desquels les cellules se disposent comme dans les follicules primordiaux (fig. 16). Dans quelques transplants, prélevés après avoir pris attache et dont l'épithélium de recouvrement avait disparu totalement, j'ai rencontré aussi des groupes d'ovules, comme celui de la figure 17; ces éléments sont nettement caractérisés aussi bien par leurs dimensions et leur forme, que par la structure du noyau et du cytoplasme, au sein duquel on aperçoit un corps de Balbiani assez volumineux. Ces groupes de cellules sexuelles sont entourés par des éléments d'apparence épithéliale.

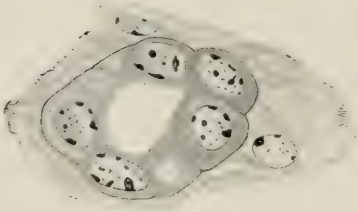


Fig. 19.—Une vésicule épithéliale sans ovule, du même ovaire de la figure 9. Même coloration. Obj. 1,30; oc. 8.

On peut retrouver de telles formations dans des greffes d'un certain âge. Le cordon représenté dans la figure 18 provient d'un ovaire de cobaye extirpé plus de trois mois après avoir été introduit entre les plans musculaires de la paroi abdominale. Il était orienté perpendiculairement à la surface de l'organe, adhérente aux muscles et ayant perdu complètement son revêtement épithélial, et se bifurquait dans la profondeur de la couche corticale; l'une des branches de cette bifurcation renfermait un élément qui, par la taille de son noyau, semble être un ovule. On ne distingue pas toujours les limites des cellules qui constituent ces cordons, dont l'aspect est souvent celui d'une masse syncytiale.

Quant aux formations anovulaires, elles répondent à la description donnée par Regaud et Lacassagne. Ce sont souvent de petits nodules épithéliaux, constitués quelquefois par deux cellules, d'autres fois par quatre à six. Nombre d'autres ont les dimensions et la forme d'un follicu-

le primordial, avec une cavité au centre (fig. 19); il s'agit alors de vésicules, dont la paroi est composée par des cellules polyédriques, plus hautes

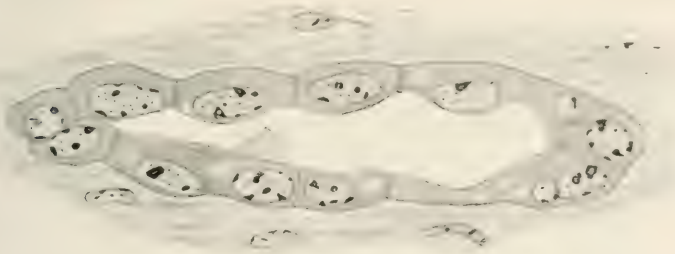


Fig. 20.—Formation épithéliale tubuleuse; de la même préparation de la figure précédente. Même grossissement.

que celles des follicules proprement dits. Les contours de ces cellules sont en général bien marqués; leurs noyaux sont identiques à ceux des

Fig. 21.—Une vésicule à paroi constituée par un épithélium et contenant des débris cellulaires. Ovaire de cobaye, 12 jours après l'homogreffe. Liquide de Zenker; hématox. au fer. Grossissement, 400 diamètres.

éléments des végétations epithéliales précédemment décrites. On trouve encore des boyaux pleins, simples ou ramifiés et des tubes analogues à

celui de la figure 20. Plus rarement, on voit de grandes vésicules, d'apparence kystique, avec des diverticules, et dont la cavité renferme des débris cellulaires (fig. 21). Toutes ces formations, très abondantes dans l'ovaire de cobaye transplanté, sont plongées au milieu du tissu con-

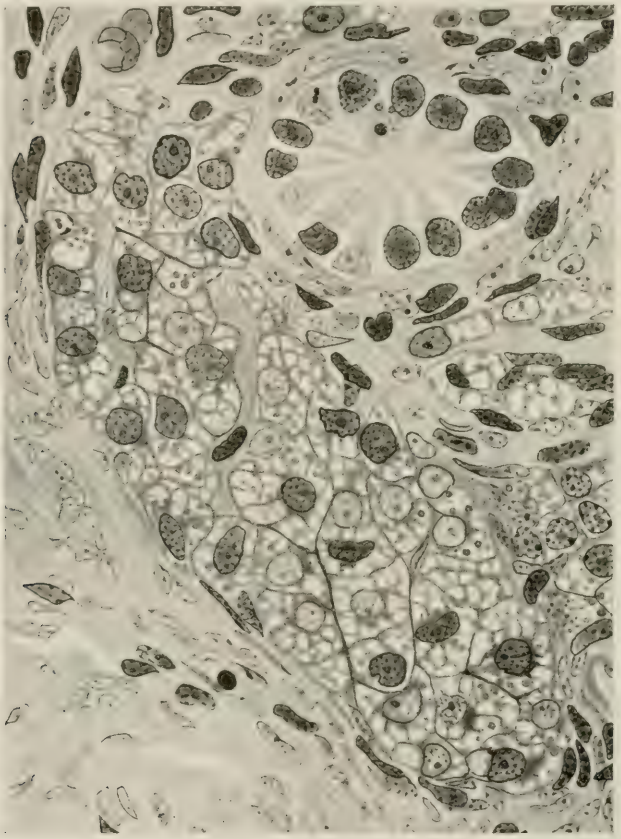


Fig. 22.—Amas de cellules interstitielles et follicule anovulaire d'un ovaire de chatte, 1 an et demi après l'autogreffe. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Obj. 1,30; oc. 8.

jonctif de la zone périphérique et nettement délimitées par une membrane mince, mais bien visible.

Dans des ovaires de chienne greffés de la même façon, il y avait également, soit au-dessous de l'assise épithéliale aux endroits où elle était intacte, soit en d'autres points où cette assise était absente, de nombreuses productions épithéliales sans ovules (voir la figure 7). Un ovaire de

chatte, enlevé après un an et demi de greffe, présentait aussi des amas épithéliaux anovulaires, formés par des éléments allongés radiairement et circonscrits par une thèque plus ou moins bien dessinée (fig. 22).

Comme l'ont démontré Regaud et Lacassagne, ces différentes formations dépourvues d'ovule existent dans l'ovaire normal, chez la lapine. Elles sont très résistantes à l'action des rayons X. D'autres histologistes les ont signalées chez plusieurs autres espèces de mammifères. En ce qui concerne l'ovaire de cobaye, mes recherches me permettent d'affirmer que des nodules épithéliaux pleins ou creux, ainsi que des cordons et des tubes peuvent se voir à l'état normal; mais ils n'y sont jamais aussi nombreux que dans l'ovaire greffé, où ils attirent particulièrement l'attention.

Follicules de De Graaf.

Presque tous les auteurs qui ont fait l'étude histologique de la greffe ovarienne ont vu que les ovisacs situés profondément se nécrosent dans les premiers jours après l'opération, tandis que les plus superficiels sont en grande partie intacts. Ce sont donc les follicules primordiaux et quelques-uns encore peu avancés dans leur développement qui persistent et peuvent continuer à évoluer dès que les conditions de la nutrition s'améliorent. Selon Ribbert, les gros ovisacs ne sont qu'exceptionnellement épargnés. Au dire de Herlitzka, Preobrachensky, Schultz, Libroia, Loeb, etc., tous les ovisacs ayant une certaine grandeur périssent; mais ainsi que le font noter Carmichael, Higuchi, Kawasoye, Sauvé, Tschernischoff et d'autres, tous les follicules jeunes ne restent pas intacts; il en est qui entrent en dégénérescence et se détruisent. Katsch a même pensé qu'ils étaient les moins résistants.

Dans mes préparations d'ovaires greffés sous la peau ou entre les muscles, j'ai rencontré presque toujours des follicules primordiaux intacts avant la formation des adhérences. Quelquefois, des follicules au début du stade de l'accroissemnet qui occupent la zone périphérique se montrent plus ou moins bien conservés. Il semble évident que si ceux-ci gardent leur intégrité s'est parce que, grâce à leur situation, ils peuvent recevoir les substances nutritives des liquides interstitiels. Suivant Loeb, les petits follicules seraient plus résistants que les moyens et les gros; cela tiendrait à ce que dans ceux-là il y a une prépondérance relative de la surface sur

la masse en comparaison avec les plus volumineux, ce qui assure une nutrition meilleure et un métabolisme plus accentué. Peut-être aussi l'énergie proliféatrice serait-elle plus grande dans les follicules petits que dans les gros (Walsh). J'ai vu, dans des greffons de peu de jours, des ovisacs cavitaires dont une portion qui se trouvait comprise dans la zone superficielle était intacte, alors que tout le reste, tourné vers la profondeur,

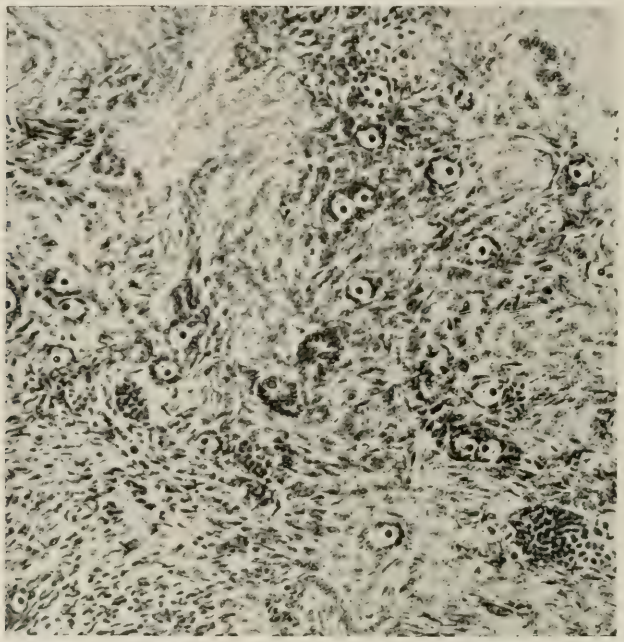


Fig. 23.—Ovaire de cobaye, 2 mois et 5 jours après la greffe sur mâle. Nombreux follicules primordiaux. Liquide de Zenker; hémalun-éosine. Grossissement, 170 diamètres.

était en voie de nécrose. Parfois, les éléments du disque proligère et l'œuf offrent encore leur apparence normale, tandis que l'épithélium pariétal est plus ou moins détruit. Je crois cependant que ces ovisacs finissent par dégénérer en totalité.

De même que dans l'ovaire *in situ*, les follicules primordiaux ne se développent pas tous simultanément. La provision ne s'épuise donc pas tout d'un coup, de sorte que l'on peut en voir, parfois très abondants, dans des greffons de quelques mois (figs. 8 et 23). Ceux qui commencent à s'accroître arrivant vite à un stade avancé, il en résulte que, dans un même

greffon, on trouve, à côté de très petits follicules, des ovisacs cavitaires de dimensions considérables. Le fait est surtout frappant quand on emploie pour la greffe un ovaire provenant d'un animal nouveau-né et qu'on l'implante sur un sujet adulte, de préférence un mâle châtré.

Le processus évolutif est le même que dans l'ovaire normal. Le gros ovisac de la figure 24 apartient à une greffe sur mâle âgée de plus de

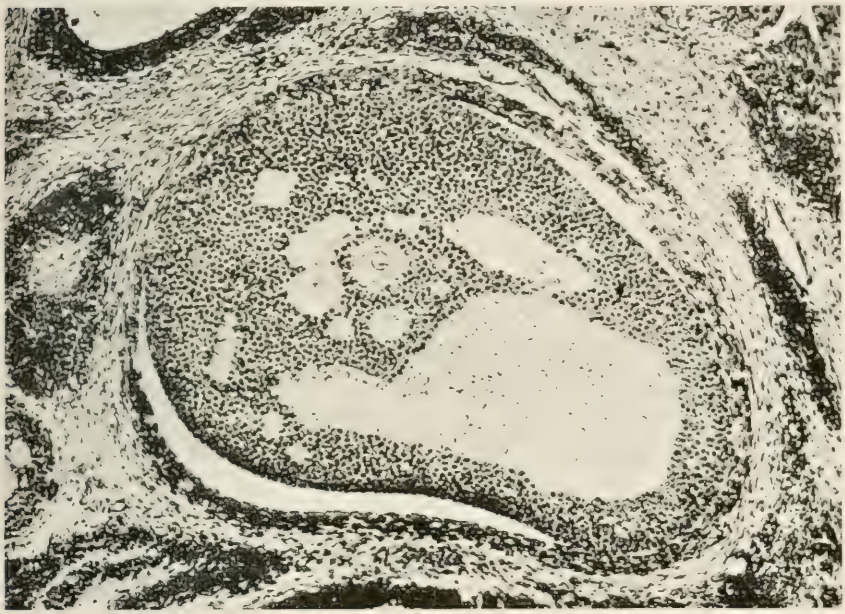


Fig. 24.—Follicule de De Graaf d'un ovaire de cobaye, 8 mois et 17 jours après la greffe sur mâle. Même pièce de la figure 8. Grossissement, 90 diamètres.

huit mois; il ressemble tout à fait à un ovisac ayant suivi son évolution dans les conditions ordinaires.

C'est exceptionnel que des vésicules de De Graaf subissent la déhiscence dans les ovaires greffés sous la peau. Dans la grande majorité des cas, ils s'atrésient à une phase plus ou moins avancé de l'accroissement; on retrouve tous les processus nécrobiotiques déjà connus, qui caractérisent l'atrésie dite physiologique, avec cette différence que les follicules en involution sont bien plus nombreux après la greffe que dans l'ovaire en place. Les phénomènes hypertrophiques du côté de la thèque des ovisacs atrétiques sont en général très prononcés (fig. 25).

Tandis que les cellules de la granulosa sont atteintes par le processus chromatolytique et tombent souvent en masse dans la cavité folliculaire, l'œuf est le siège des modifications qui se produisent habituellement au cours de l'atrésie. Les figures de maturation sont très fréquentes, de même que la fragmentation du vitellus et de la vésicule germinative. Les phénomènes de division de l'œuf se montrent quelquefois dans des follicules

Fig. 25.—Follicule atrétique du même ovaire de la figure 24. Grossissement, 160 diamètres.

dont la granulosa est encore relativement saine. Le bel exemplaire représenté dans la figure 26 est contenu dans un gros ovisac d'un ovaire greffé sur un mâle, dont les éléments du disque proligère et de la granulosa pariétale sont pour la plupart intacts; il n'y a point de mitoses, et les cellules dégénérées, en suspension dans le liquor, y sont très peu nombreuses.

Un autre phénomène également fréquent après la transplantation, visible surtout dans les follicules paucistratifiés, mais pouvant aussi s'observer dans des ovisacs plus âgés, c'est l'envahissement de l'oocyte par des élements étrangers, déjà mentionné par Katsch. Comme l'on sait, la migration de cellules dans l'intérieur de l'œuf dégénéré a été souvent

décrite, depuis que Pflüger l'a signalée pour la première fois; Lindgren, Wagener, Schulin, Bonnet, Virchow, Flemming, Schottländer, Henneguy, van der Stricht, Guieysse-Pellissier, Asami, Salazar, etc., l'ont confirmée chez divers mammifères. Pour les uns ce sont des leucocytes, pour d'autres des cellules de la granulosa; il en est qui admettent que les deux sortes d'éléments peuvent envahir en même temps l'ooccyte frappé de dégénérescence. D'après Salazar, des corpuscules résultant de la chromatolyse de la granulosa prennent une forme leucocytoïde et pénètrent

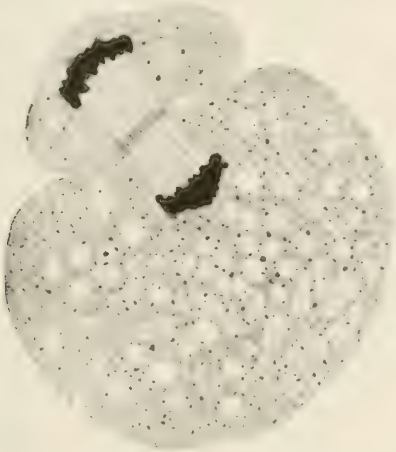


Fig. 26.—Un oocyte en voie de division; expulsion du premier globule polaire. Ovaire de cobaye, 3 mois et 8 jours après l'homogreffe sur mâle. Follicule cavitaire en voie d'atrésie peu avancée. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Obj. 1,30; oc. 8.

quelquefois à l'intérieur de l'ooplasme. Lacassagne a constaté la migration des cellules épithéliales dans de nombreux follicules en atrésie, après l'irradiation de l'ovaire. Ces cellules joueraient un rôle phagocytaire à l'égard de l'œuf dégénéré.

Dans les ovaires greffés, ce sont les cellules folliculeuses qui envahissent l'oocyte. Je n'ai jamais rencontré des éléments qui puissent être considérés comme des leucocytes ayant traversé la pellucide. Les follicules de la figure 27 sont des follicules jeunes, dans lesquels des cellules épithéliales ont passé par une déchirure de la pellucide, bien visible dans l'un d'eux, et se sont logées dans l'ooplasme. On ne trouve plus trace du noyau de l'oocyte. D'après les images que présentent souvent les greffons de peu de jours, je suis porté à croire que c'est par ce mécanisme

que se détruisent nombre de follicules, particulièrement ceux qui dérivent de la prolifération de l'épithélium de recouvrement à la suite de la transplantation.

Le follicule de la figure 28 est un peu plus âgé. Les éléments épithéliaux immigrés ont traversé la pellucide qui est très amincie et semble en voie de dissolution. On surprend quelquefois cette immigration; les noyaux cellulaires sont allongés et étranglés, moitié dedans, moitié dehors. Il importe de noter que tous les éléments qui entourent l'œuf ou qui sont logés dans son intérieur sont parfaitement intacts. Il est rare d'en voir

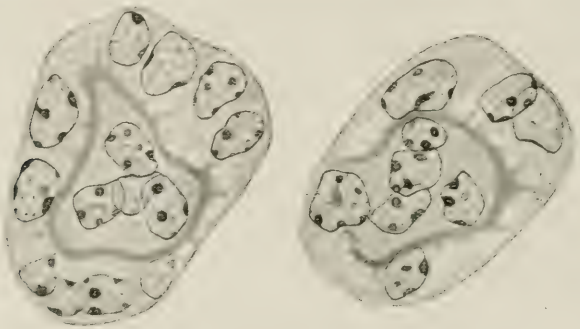


Fig. 27.—Deux follicules jeunes d'un ovaire de cobaye, 11 jours après l'homogreffe. Envahissement de l'ovule par des cellules de la granulosa; disparition de la vésicule germinative; pellucide présentant une déchirure par laquelle s'engage une cellule. Liquide de Zenker; hémalun-éosine. Obj. 1,30; oc. 8.

qui soient atteints par le processus chromatolytique. Dans quelques-uns des éléments envahisseurs, on peut encore apercevoir leur cytoplasme propre, un peu plus coloré et plus dense que celui de l'oocyte.

Le nombre de cellules epithéliales ayant envahi l'ooplasme est souvent considérable. On en peut compter parfois quarante à cinquante. L'oocyte est ainsi transformé en une sorte de cellule géante, délimitée par les restes de la pellucide, presque toujours bien reconnaissables. Comme le fait remarquer Lacassagne, il y a une ressemblance frappante entre ce phénomène et celui que Guieysse-Pellissier a décrit sous le nom de *caryoanabiose;* d'ailleurs, cet histologiste a considéré comme tel un cas de migration de cellules étrangères dans un œuf de chauve-souris. Etant donnée l'identité entre les images que j'ai observées et celles de ces auteurs, il me semble légitime d'en faire le rapprochement. Ils pensent que les noyaux qui se greffent dans l'ooplasme y continuent à vivre pendant

quelque temps; mais il est probable qu'après une vie plus ou moins longue, la formation polynucléée qui s'est contituée de cette façon finisse par tomber en dégénérescence et disparaître. Je suis également porté à cette manière de voir, surtout à cause de ce fait que les oocytes transformés en cellules géantes ne se retrouvent que bien plus rarement dans

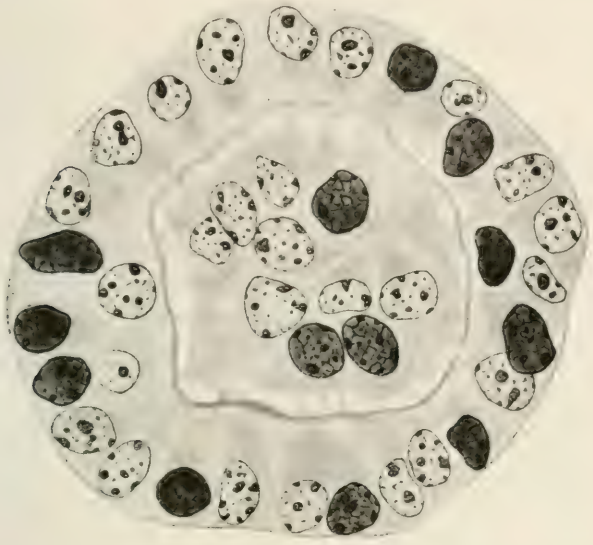


Fig. 28.—Ovaire de cobaye, 6 jours après la greffe. Follicule en voie d'accroissement, dont l'ovule a été envahi par des éléments de la granulosa qui se sont logés dans l'ooplasme; le noyau de l'oocyte a disparu. Liquide de Zenker; hématox. au fer-érythr. Obj. 1,30; oc. 8.

les greffons à partir d'un certain âge, après la soudure aux tissus environnants et la néoformation vasculaire.

A une période plus avancée de la greffe, le passage de cellules de la granulosa à travers la pellucide plus ou moins altérée s'observe principalement au cours de l'atrésie des ovisacs cavitaires. Dans un ovaire de singe[1] examiné près de deux ans après la greffe, il y avait plusieurs ovisacs où l'on voyait, au-desous de la pellucide, des éléments épithéliaux

[1] Beaucoup d'oocytes de cet ovaire renferment des cristalloïdes. Comme je l'ai fait connaître il y a quelque temps, le vitellus possède fréquemment, chez les Cercopithèques, des formations de cette nature au stade de l'accroissement et aux premiers temps de l'atrésie; on ne les retrouve pas dans l'œuf des follicules fortement altérés.

en nombre variable, les uns normaux, d'autres dégénérés, l'œuf étant encore assez bien conservé (fig. 29). Le cytoplasme ovulaire n'est attaqué que lorsque le processus dégénératif est plus étendu. A ce moment, on n'aperçoit pas la vésicule germinative qui, de même que dans les follicules précédemment décrits, paraît se détruire avant la pénétration des éléments envahisseurs.

Je n'insisterai pas plus longuement ici sur les phénomènes déterminés par la greffe dans les follicules de De Graaf, sur lesquels je compte

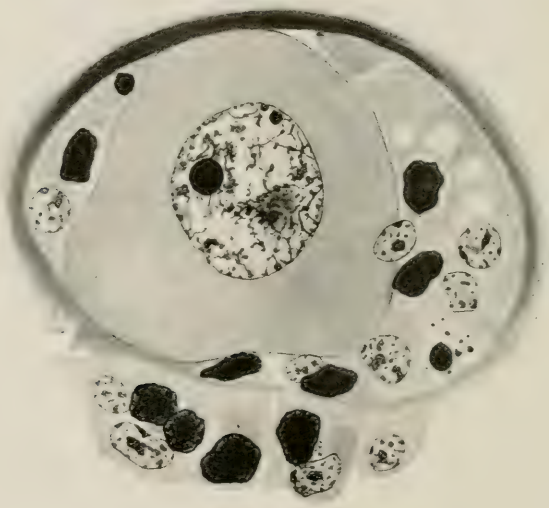


Fig. 29.—Ovaire du Cercopithèque de la figure 4. Oocyte appartenant à un ovisac cavitaire peu dégénéré; cellules de la granulosa ayant traversé la pellucide en un endroit où elle est plus mince. Obj. 1,30; oc. 8.

revenir ultérieurement. Je laisse donc de côté la transformation kystique des ovisacs, la genèse des corps jaunes aux dépens de follicules non déhiscés, etc. Mais, avant de terminer, je désire appeler l'attention sur un fait que j'ai observé dans des ovaires de cobaye greffés sur des mâles et extirpés au bout de quelques mois.

De la thèque de certains ovisacs dont la granulosa ne se présente pas très profondément altérée, partent des capillaires qui s'enfoncent vers l'intérieur et cheminent entre les cellules épithéliales (figs. 30 et 31). La thèque de ces follicules est fortement épaissie et constituée par des éléments polyédriques volumineux, à cytoplasme dense et retenant avec intensité l'hématoxyline au fer. Les cellules folliculeuses sont devenues cy-

lindriques à la périphérie et autour des vaisseaux, comme on peut le voir nettement sur la figure 31. Leur cytoplasme montre aussi une sidérophilie accentuée. Le liquor qui remplit le large antrum contient de rares cellules en chromatolyse, détachées de la paroi. On peut y trouver aussi du sang extravasé. L'œuf, qui occupe un disque proligère encore peu modifié, est en voie de dégénérescence. Les cellules situées au voisinage de l'oocyte

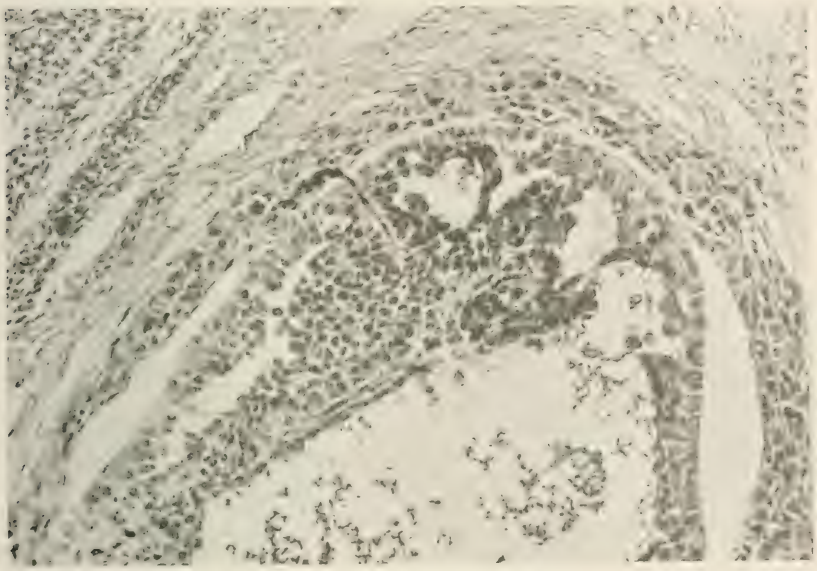


Fig. 30.—Ovaire de cobaye, 9 mois et 21 jours après la greffe sur mâle. Pénétration de vaisseaux dans l'intérieur d'un ovisac peu altéré. Liquide de Zenker; hematox. au fer-érythr. Grossissement, 170 diamètres.

sont parfois en division mitotique. On ne voit pas de membrane propre limitant l'ovisac.

On doit conclure, d'après les caractères qui viennent d'être indiqués, que ces follicules étaient au début de l'atrésie, sans doute à la période que Salazar a proposé d'appeler *prichromatolytique*, lorsque des vaisseaux sanguins venant de la thèque ont commencé à envahir la granulosa. Le processus régressif a dû alors subir un arrêt; les cellules non encore atteintes sont restées intactes et celles qui se sont trouvées plus directement en rapport avec les vaisseaux ont même augmenté de volume, Quant au sort ultérieur de ces ovisacs, je ne saurai rien dire de précis des stades plus avancés faisant défaut. Il semble probable qu'ils seraient

entrés en involution, les éléments épithéliaux étant résorbés après avoir dégénéré.

La pénétration de vaisseaux dans l'intérieur de la granulosa de follicules normaux ou frappés d'atrésie a été signalée par divers auteurs. Rappelons notamment les observations de Wagener, van Beneden, Schulin, Crety, Rabl, Winiwarter et Sainmont. Il y a cependant des différen-

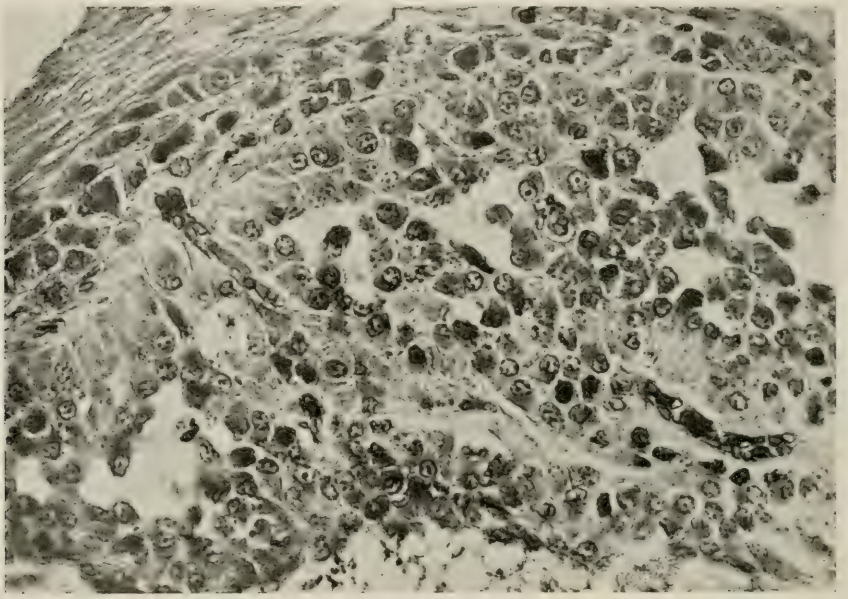


Fig. 31.—Une autre partie du même ovisac de la figure précédente, vue à un plus fort grossissement: 400 diamètres.

ces entre les faits constatés par ces histologistes. Wagener a vu une néoformation vasculaire et des prolongements qui se dirigeaient vers l'intérieur des follicules mûrs. Crety décrit des papilles vasculaires faisant saillie dans le disque proligère d'ovisacs qui ne présentaient la moindre trace de dégénération. Van Beneden, Schulin et Rabl ont noté le phénomène dans des follicules nettement atrétiques. Dans le cas de Winiwarter et Sainmont, les follicules, tout en conservant leur aspect typique, ont subi des modifications partielles; un groupe déterminé de leurs éléments s'est transformé en cellules à lutéine par suite de la présence des vaisseaux, et il en est résulté des corps jaunes partiel ou *méroxanthosomes*. Rabl avait remarqué seulement que les cellules folliculeuses se multi-

pliaient et étaient plus volumineuses au niveau du disque proligère où les faisceaux vasculo-conjontifs cheminaient, le reste de l'épithélium étant fortement dégénéré. Dans un cas que j'ai communiqué récemment, et qui se rapporte à un ovaire de chienne transplanté, il s'est originé, aux dépens des éléments constituants du follicule, une formation atypique, consécutivement à la pénétration de vaisseaux et de tissu conjontif venant de la thèque.

Il ressort de tout ceci que la présence des vaisseaux sanguins provoque des modifications de la forme, du volume et de l'arrangement des cellules de la granulosa du follicule de De Graaf. Ces modifications sont variables suivant les circonstances. Elles doivent dépendre en grande partie de l'état où se trouvait le follicule; dans ceux qui sont arrivés à maturité, les choses ne se passent sans doute pas de la même façon que s'ils sont à un stade de développement moins avancé. De même, les transformations qui se produiront sous l'influence du changement des conditions de la nutrition des éléments folliculaires seront différentes selon que l'ovisac conserve encore son intégrité à peu près parfaite ou qu'il est à une période de pleine évolution du processus atrétique. Il y a certainement aussi des variations d' une espèce animale à l'autre. Ce sont là autant de problèmes qu'il serait intéressant d'éclaircir. L'utilisation de la greffe comme méthode de recherches pourra peut-être donner, sur ce point comme sur bien d'autres, des résultats fructueux.

Lisbonne, 24 Février 1922.

Index bibliographique.

Amann, J. A.: «Ueber Bildung von Ureiern und primärfollikelähnlichen Gebilden im senilen Ovarium.» *Festschr. zum 70ten Geb. C. v. Kupffer.* Jena, 1899.

Amico-Roxas: «La trapiantazione ovarica in rapporto al processo dell'ovulazione e del metabolismo organico.» *Arch. di Ostetr. e Ginecol.*, V. VIII, 1901.

Antin, D': *Étude sur l'épithélium ovarien.* Thèse de Paris, 1882.

Asami, G.: «Observations on the follicular atresia in the Rabbit ovary.» *The Anat. Rec.*, V. 18, 1920.

Athias, M.: «Cristalloïdes dans l'œuf de *Cercopithecus callitrichus* et de *Cercopithecus sabaeus.*» *Bull. Soc. Port Sc. Nat.*, T. VII, 1915.—«Étude histologique d'ovaires greffés sur des Cobayes mâles châtrés et enlevés au moment de l'établissement de la sécrétion lactée.» *C. R. Soc. de Biol.*, T. LXXIX, 1916.—«Invaginations de l'épithélium superficiel et néoformation ovulaire dans l'ovaire transplanté chez le Cobaye.» *C. R. Soc. de Biol.*, T. LXXXIII, 1920.—«Sur une formation atypique constituée aux dépens des éléments folliculaires dans un ovaire transplanté chez la Chienne.» *C. R. de l'Assoc. des Anat.* seizième réunion. Paris, 1921.

Azevedo Neves, J. A. P.: *Contribuição para o estudo do ovario.* Lisboa, 1901.

Balbiani, E. G.: *Leçons sur la génération des Vertébrés.* Paris, 1879.

Basso, G. L.: «Ueber Ovarientransplantation.» *Arch. f. Gynäkol.*, Bd. 77, 1906.

Beneden, Ed. van: «Contribution à la connaissance de l'ovaire des Mammifères.» *Arch. de Biol.*, T. I, 1880.

Bonnet, R.: «Beiträge zur Embryologie des Wiederkäuer.» *Arch. f. Anat. u. Entwick.*, 1884.

Branca, A.: «Note sur l'ovaire ectopique.» *C. R. de l'Assoc. des Anat.*, troisième réunion. Lyon, 1901.

Capobianco, F.: «Sulla rigenerazione sperimentale del parenchima ovarico.» *Boll. Soc. dei Nat. di Napoli*, V. XIX, 1905.

Carmichael, E. S.: «The possibilities of ovarian grafting in the human subjects as judged from the experimental standpoint.» *Journ. of Obstetr. and Gynecol. of the British Empire*, V. XL, 1907.

Castle, W. E., and Phillips, J. C.: «A successful ovarian transplantation in the Guinea Pig, and its bearing on problems of genetics.» *Science*, V. 30, 1909.—«On germinal transplantation in Vertebrates.» *Carnegie Inst.-Publication*, n° 144, Washington, 1911.

Cesa-Bianchi, D.: «Contributo alla conoscenza della istogenesi delle cisti semplici dell'ovaia.» *Arch. per le Sc. Med.*, V. XXIX, 1905.

Crety: «Sulla presenza de papille vascolari nel disco proligero dei follicoli ovarici della Capra.» *Atti R. Accad. dei Lincei*, Serie quinta, Rendiconti V. I, 1892.

Ebner, V. von: *Koelliker's Handbuch der Gewebelehre.*, Bd. III, 1902.

Fellner, O., und Neumann, F.: «Der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Eierstöcke trächtiger Kaninchen und auf die Trächtigkeit.» *Zeitschr. f. Heilk.*, Bd. 28, 1907.

Flemming, W.: «Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethiereiern beim Untergang Graafscher Follikel.» *Arch. f. Anat. u. Entwick.*, 1885.

Foa, C.: «La greffe des ovaires en relation avec quelques questions de biologie générale.» *Arch. ital. de Biol.*, T. xxxiv, 1900.—«Transplantations d'ovaires.» *Arch. ital. de Biol.*, T. xxxv, 1901.

Frank: «Ueber Transplantation der Ovarien.» *Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.*, 1898.

Gérard, P.: «Contribution à l'étude de l'ovaire des Mammifères. L'ovaire de *Galago mossambicus* (Young).» *Arch. de Biol.*, T. xxx, 1920.

Grigorieff, V. G.: «Schwangerschaft bei der Transplantation des Eierstockes.» *Centralbl. f. Gynäkol.*, N° 22, 1897.

Guieysse-Pellisier, A.: «Étude d'un ovocyte de *Vesperugo abramus* devenu polynuclée par immigration de noyaux étrangers.» *C. R. Soc. de Biol.* T. lxvii, 1909. «Caryoanabiose et greffe nucléaire.» *Arch. d'Anat. Micr.*, T. xiii, 1912.

Harriet, L.: «Ueber Regenerationsvorgänge im Eierstocke.» *Inaug. Diss.* Zürich, 1890. (Cité par Lacassagne.)

Henneguy, F.: «Recherches sur l'atrésie du follicule de De Graaf chez les Mammifères et quelques autres Vertébrés.» *Journ. de l'Anat. et de la Phys.*, T. xxx, 1894.

Herlitzka, A.: «Ricerche sul trapiantamento; il trapiantamento delle ovaie.» *Ricerche di Fisiol. e Sc. affini dedicate al Prof. Luciani.* Milano, 1900.—«Recherches sur la transplantation des ovaires.» *Arch. ital. de Biol.*, T. xxxiv, 1900.—«Quelques remarques à propos de la transplantation des ovaires.» *Arch. ital. de Biol.*, T. xxxiv, 1900.

Higuchi S.: «Ueber die Transplantation der Ovarien.» *Arch. f. Gynäkol.*, Bd. xci, 1910.

Katsch, B.: «Histologie des transplantierten Eierstockes.» *Russisch med. Rundschau.*, ix, 1904.

Kawasove, M.: «Kann ein transplantiertes Ovarium sich ebensogut entwickeln wie ein in loco gebliebenes?» *Zeitschr. f. Geburtsh.*, Bd. lxxi, 1912.

Knauer, E.: «Einige Versuche von Ovarientransplantation an Kaninchen.» *Centralbl. f. Gynäkol.*, N° 20, 1896.—«Die Ovarientransplantation.» *Arch. f. Gynäkol.*, Bd. lx, 1900.

Koelliker, A.: «Ueber die Entwicklung der Graafschen Follikel.» *Würzburg. Sitzungsber.*, 1898.

Koster: «Onderzock omtrent de vorming van eiern in het ovarium der zoogdieren.» *Meded der Kon. Acad. d. Wetensschappen*, 2 r., deel. iii, 1868.

Lacassagne, A.: *Étude histologique et physiologique des effets produits sur l'ovaire par les rayons X.* Lyon, 1913.

Lange, I.: «Die Bildung der Eier und der Graafschen Follikel bei der Maus.» *Verhandl. d. Phys.-med. Gesellsch.* Würzburg, 1896.

Libroia, A.: «Innesti ovarici. Ricerche sperimentali ed istologiche.» *Riforma med.* V. xxvii, 1911.

Limon, M.: «Note sur la transplantation de l'ovaire.» *C. R. Soc. de biol.*, T. LVII, 1904.—«Observations sur l'état de la glande interstitielle dans les ovaires transplantés.» *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, T. VI, 1904.

Lindgren: «Ueber das Vorhandensein von wirklichen Porenkanälchen in der Zona pellucida des Säugethiereies.» *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1877.

Loeb, L.: «An analysis of the behaviour of organs after transplantation in the Rat, and of the power of resistance of the constituents of various organs.» *Journ. med. Research.*, V. XXXIX, 1918.

Mc Cone, J.: «Preliminary report of transplantation of the ovaries.» *Amer. Journ. of Obstetr.*, V. 40, 1899.—«Transplantation of the ovaries.» *Med. Soc. of State California,* 1899.

Magnus: «Transplantation von Ovarien mit besonderer Rücksicht auf die Abstammung.» *Centralbl. f. Gynäkol.*, N° 23, 1909.

Marchese, B.: «Sulla trapiantazione delle ovaie.» *Archivio ital. di Ginecol. e Ost.*, V. I, 1898.

Marshall, F. H. A., and Jolly, W. A.: «Contributions to the physiology of Mammalian reproduction.» Pt. II, «The ovary as an organ of internal secretion.» *Phil. Trans.*, V. CXCVIII, 1905.—«Preliminary communication upon ovarian transplantation and its effect on the uterus.» *Proc. Physiol. Soc.*, V. 26, 1906. «Results of removal and transplantation of ovaries.» *Trans. R. Soc. of Edinburgh*, V. XLV, pt. 3, 1907.—«On the results of heteroplastic ovarian transplantation as compared with those produced by transplantation in the same individual.» *Quart. Journ. of Experim. Physiol.*, V. I, 1908.

Moore, C. R.: «On the physiological properties of the gonads as controllers of somatic and psychical characteristics. III. Artificial hermaphroditism in Rats.» *The Journ. of exp. Zool.*, V. XXXIII, 1921.

Morris, R. T. A.: «Case of heteroplastic ovarian grafting, followed by pregnancy and the delivery of a living Child.» *Buffalo med. Journ.*, V. LXII, 1906.

Paladino, G.: *Ulteriori ricerche sulla distruzione e rinovamento continuo del parenchima ovarico nei Mammiferi*. Napoli, 1887.—«Sur la régénération du parenchyme et sur le type de structure de l'ovaire de la femelle du Dauphin.» *Arch. ital. de Biol.*, T. XLII, 1904.

Pardi, U.: «Sulla funzione endocrina dell'ovaio durante la gravidanza.» *Lo Sperimentale,* V. LXVIII, 1914.

Pflueger, E. F. W.: *Ueber die Eierstöcke der Säugethiere una des Menschen*, Leipzig, 1863.

Preobrachensky, V. V.: «Les changements du tissu des ovaires dans les différentes conditions de leur transplantation.» *J. f. Geburts und Frauenkrank.*, St. Petersburg, 1900.

Pugnat, A.: «Note sur la régénération expérimentale de l'ovaire.» *C. R. Soc. de Biol.*, T. LII, 1900.

Rabl, H.: «Beitrag zur Histologie des Eierstockes des Menschen und der Saugethiere, nebst Bemerkungen über die Bildung von Hyalin und Pigment.» *Anat. Hefte,* 1898.

Regaud, Cl. et Lacassagne, A.: «Les follicules anovulaires de l'ovaire chez la lapine adulte.» *C. R. de l'Association des Anat.*, quinzième réunion, Lausanne, 1913.

Regaud, Cl. et Policard, A.: «Notes histologiques sur l'ovaire des Mammifères.» *C. R. de l'Assoc. des Anat.*, troisième réunion. Lyon, 1901.

Reifferscheid, K.: «Untersuchungen über die Regeneration durch Röntgenstrahlen geschädigter Ovarien.» *Zeitsch. f. Röntgenk.*, Bd. 12, 1911.

Ribbert, H.: «Ueber Veränderungen transplantierten Gewebes.» *Arch. f. Entwick. Mech.* Bd. VI, 1897.—«Ueber Transplantation von Ovarien, Hoden und Mamma.» *Arch. f. Entwick. Mech.*, Bd. VII, 1898.

Salazar, A. L.: «Sur la période chromatolytique de la granulosa atrésique de la lapine.» *Mém. publ. par la Soc. Port. Sc. Nat.*, série biol., n° 2, 1919.—«Sur les cordons ovigènes de l'ovaire adulte de la lapine; leur atrésie.» *C. R. Soc. de Biol.*, T. LXXXIV, 1921.—«Formes leucocytoïdes des corpuscules de la chromatolyse atrésique ayant donné origine à des erreurs d'interprétation.» *Bull. Soc. Port. Sc. Nat.*, T. IX, 1922.

Sand, K: *Experimentelle Studier over Konskarakterer hos Pattedyr.* Copenhagen. 1918.—«Experiments on the internal secretion of the sexual glands, especially on experimental hermaphroditism.» *Journ. of Physiol.*, V. LIII, 1919.—Études expérimentales sur les glandes sexuelles chez les Mammifères.» *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, T. XIX, 1921.

Sauvé, L.: «Note sur les greffes ovariennes expérimentales.» *Bull. Soc. anat.*, 6ème série, V. XI, 1909.—*Les greffes ovariennes envisagées au point de vue de la pratique chirurgicale.* Thèse de Paris, 1909.—«Les greffes ovariennes.» *Ann. de Gynécol. et Obstétr.*, T. VII, 1910.

Scheurer, J.: *La greffe ovarienne. Histologie, résultats cliniques et thérapeutiques.* Paris, 1910.

Schmitz, J.: «Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Ovarien.» *Inaug. Diss.*, Bonn, 1889.

Schottlaender, J.: «Beitrag zur Kenntnis der Follikelatresie nebst einigen Bemerkungen über die unveränderten Follikel in den Eierstöcken der Saugethiere.» *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XXXVII, 1891.

Schulin, K.: «Zur Morphologie des Ovariums.» *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XIX, 1881.

Schultz, W.: «Transplantation der Ovarien auf männliche Tiere.» *Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat.*, Bd. XI, 1900.—«Ueber Ovarienverpflanzung.» *Monatsschr. f. Geburts. u Gynäkol.*, Bd. XVI, 1902.—«Verpflanzung der Eierstöcke auf fremde Species, Varietäten und Männchen.» *Arch. f. Entwick. Mech.*, Bd. XXIX, 1910.

Slaviensky: «Filaments glandulaires trouvés dans l'ovaire d'une femme adulte.» *Bull. Soc. Anat.*, Paris, 1873.

Steinach, E.: «Willkürliche Umwandlung von Säugetier-Männchen in Tiere mit ausgeprägt weiblichen Geschlechtscharakteren und weiblicher Psyche.» *Pflüger's Arch. f. d. ges. Pysiol.*, Bd. CXLIV, 1912.

Tschernischoff, A.: «Die Eierstocksüberpflanzung, speziell bei Säugetieren.» *Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat.*, Bd. lix, 1914.

Tuffier et Vignes: «Étude anatomique de quatre greffes ovariennes chez la Femme.» *Ann. de Gynécol. et d'Obstétr.*, T. xi, 1914.

Tussau, M.: *L'ovariogreffe.* Thèse de Lyon, 1913.

Van der Stricht, O.: «L'atrésie ovulaire et l'atrésie folliculaire du follicule de De Graaf dans l'ovaire de Chauve-souris.» *Verhandl. anat. Gesellsch.*, fünfzehnten Vers. in Bonn, 1901.

Virchow, H.: «Durchtreten von Granulosa-Zellen durch die Zona pellucida des Säugethiereies.» *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. xxv, 1887.

Voronoff: «Greffes ovariennes.» *XVII Congrès intern. de Méd.*, Sect. vii, Chir., Londres, 1913.

Wagener, G. R.: «Bemerkungen über den Eierstock und der gelben Körper.» *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1879.

Waldeyer, W.: *Eierstock und Ei.* Leipzig, 1870.

Winiwarter, H. de: «Recherches sur l'ovogenèse et l'organogenèse de l'ovaire des Mammifères (Lapin et Homme).» *Arch. de Biol.*, T. xvii, 1900.

Winiwarter, H. de, et Sainmont, G.: «Nouvelles recherches sur l'ovogenèse et l'organogenèse de l'ovaire des Mammifères. III. Xanthosomes (corps jaunes) partiels.» *Arch. de Biol.*, T. xxiv, 1908.

Zaher, C.: *Contribution à l'étude des greffes ovariennes.* Thèse de Montpellier, 1913

Zaretsky, S. G.: «X. Atrophie expérimentale des Ovaires et ses résultats.» *Journ Obstetr. et Gynécol. St. Pétersbourg*, 1908.

ALGUNAS IDEAS NUEVAS ACERCA DE LOS CELENTÉREOS

POR

MANUEL SÁNCHEZ Y SÁNCHEZ

Separan los zoólogos modernos las dos grandes divisiones del reino animal—protozoos y metazoos—fundándose en el desarrollo alcanzado por estos últimos, constituídos por tejidos diferentes con funciones diversas, en tanto que los protozoos están formados por células idénticas entre sí, siendo cada una de ellas capaz de desempeñar las funciones orgánicas esenciales para la vida de los mismos.

Es indudable también, como supone el antiguo maestro Haeckel, de Jena, que los primeros metazoos existentes derivarían de colonias celulares, dando lugar a unos organismos análogos a una esfera hueca cuya periferia estuviese constituída por las distintas células asociadas; algo así como una anfiblástula, expresión morfológica en que cristaliza esta idea filogenética.

Ulteriormente, por la superposición del hemisferio superior sobre el inferior, se constituye otra forma filogenética de gran interés, la gástrula, concepción que se aplicó para explicar el tipo fundamental del celéntereo, tronco común del cual derivan todos los metazoos.

Esta forma fundamental, gastrular, estaba constituída por dos hojas: una, el ectodermo, representado en los celentéreos por la piel, y otra, el entodermo o pared de la cavidad digestiva.

Como en casos análogos, la tendencia a simplificar la Naturaleza ha dado lugar a errores deplorables relacionados con la interpretación de las formas animales, los cuales, por haber sido enunciados por sabios de renombre, se admitieron como dogmas en la Zoología.

Bastó que los hermanos Herwig afirmaran en 1880 que el mesodermo no existía en los celentéreos, sino que era secreción de las otras dos hojas embrionarias, para que todos los autores admitiesen esta concep-

ción. Las células observadas en la hoja mediana en cuestión, descritas siempre de un modo incompleto, procederían por emigración del ectodermo o del endodermo. Con lo cual la «teoría de la gástrula» continuaba admitiéndose en todas las escuelas zoológicas con el mismo entusiasmo que cuando fué enunciada.

Las ideas, algo obscuras, emitidas por los zoólogos sobre la hoja mediana (mesoglea), y la variedad de opiniones manifestadas acerca de la naturaleza de la substancia fundamental y de las células en ella incluídas, me movieron a estudiar la capa mencionada (en 1918 y 1921), ayudándome de métodos selectivos, con el fin de ver si se trataba realmente de una substancia anhista (*gelly* de los ingleses, *Gallerte* de los alemanes), con algunas fibrillas conjuntivas que la atravesaban, o si representaba un tejido conjuntivo mesenquimatoso comparable al de las esponjas y otros metazoos.

Aplicando con gran constancia el método de Achúcarro-Río-Hortega al estudio de ejemplares muy bien fijados, he experimentado el placer de resolver dicha cuestión, convenciéndome que la hoja intermedia de los celentéreos no es sino un mesodermo [1] absolutamente comparable al estudiado en otros animales y del cual derivan formaciones esqueléticas, un sistema muscular, las células sexuales (gónadas), etc.

Ultimamente (1921) he confirmado mis hallazgos estudiando la génesis del mesodermo en los estados larvarios—actínulas—de diversos celentéreos (singularmente del coral rojo), con ayuda de una variante del método de Heidenhein, que consiste simplemente en fijar las piezas en formol neutro, a 40° de temperatura, durante veinticuatro horas o más, y someterlos ulteriormente a la acción del mordiente, teniendo la precaución de calentar los preparados en el baño de la hematoxilina a la misma temperatura durante ocho o diez minutos [2], que se sometió el fijador.

[1] „Sánchez y Sánchez, M.: «Estudios sobre la histología de las actinias.» *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones biológicas*, del Dr. Cajal. Tomo XVI, 1918, y *Trabajos del Museo Nacional de Ciencias Naturales*, Serie Zoológica, núm. 35.

[2] La incertidumbre que ha existido entre los zoólogos, sobre la naturaleza de las células de la hoja intermedia, ha sido debida a haberse descrito dichos elementos sin obtener jamás imágenes completas de las formaciones fibrillares en que se hallan incluídos.

Por dicha razón han sido interpretadas como elementos pertenecientes a los tejidos más variados, cartilaginoso, muscular, nervioso, etc. (Véase el trabajo de Dantan, más abajo citado, en donde se hace la historia de este descubrimiento.)

Dantan [1], en un trabajo reciente sobre antipatarios llevado a cabo en la estación de Nápoles, ha podido confirmar nuestras investigaciones, atribuyéndonos el descubrimiento de las células conjuntivas mesenquimatosas: «Chez les cœlentérés—dice dicho zoólogo—tous les auteurs n'ont parlé que de la substance interstielle: personne, excepté Sánchez y Sánchez (1918), n'a jamais montré les cellules qui l'ont sécrétée.»

El mesodermo de los celentéreos es absolutamente comparable al de las esponjas; como el de dichos animales, está formado de células y fibras (estudiadas recientemente por Río-Hortega y Ferrer), estando dotadas dichas células de poderes fagocitarios, realizando la asepsia de dichos órganismos. Repitiendo las experiencias de Metschnikoff, depositando granos de carmín en torno de las células conjuntivas de un celentéreo—el *Alcyonum palmatum*, por ejemplo, en donde han sido llevadas a cabo—, se sorprende su englobamiento por el protoplasma, al modo y manera como el zoólogo ruso observara en las mismas células de las esponjas. Por otra parte, la substancia fundamental y fibrilar es absolutamente comparable en entrambos tipos morfológicos.

Solamente el mesodermo de los nidarios y tenóforos es más perfecto que el de las esponjas; en los dos primeros tipos de organización hay una separación absoluta entre la hoja intermedia y las otras dos, en tanto que en las esponjas de ordidario se entremezclan las hojas epiteliales con la mesodérmica—carácter primitivo—, estando, además, las gónadas dispersas y no reunidas, como acontece en nidarios y tenóforos.

La formación fibrilar adquiere mucho mayor desarrollo en los nidarios y tenóforos que en las esponjas, lo cual parece estar relacionado con el grado de contractilidad de dichos organismos. Las esponjas, que toman su alimento del agua, cuando atraviesa sus cavidades, no tienen necesidad de contraerse al modo y manera de los celentéreos que engullen sus presas. En los tenóforos, la diferenciación fibrilar es insuficiente para llevar a cabo los bruscos movimientos que dichos animales ejecutan al trasladarse de un sitio a otro, siendo necesaria la aparición del potente sistema muscular, ya esbozado en los nidarios, si bien en estos últimos tiene un origen diferente, puesto que se forma a expensas de las células epiteliales que por su polo interno crecen en forma de T, dando lugar a los elementos contráctiles, los cuales a veces se separan de la célula primitiva.

[1] Dantan, S. L.: «Recherches sur les antipathaires.» *Arch. Anat. micr.*, tomo XVII, pág. 161.

En las actinias, los ovillos que nosotros hemos descrito en el mesodermo (véase la figura 1.ª) desempeñan un papel muy importante en la contractilidad de dichos organismos. En general, dichos ovillos están orientados en dirección radial, teniendo aspecto cilíndrico o fusiforme y siendo sumamente elásticos; cuando la actinia se contrae se aplastan (fase de

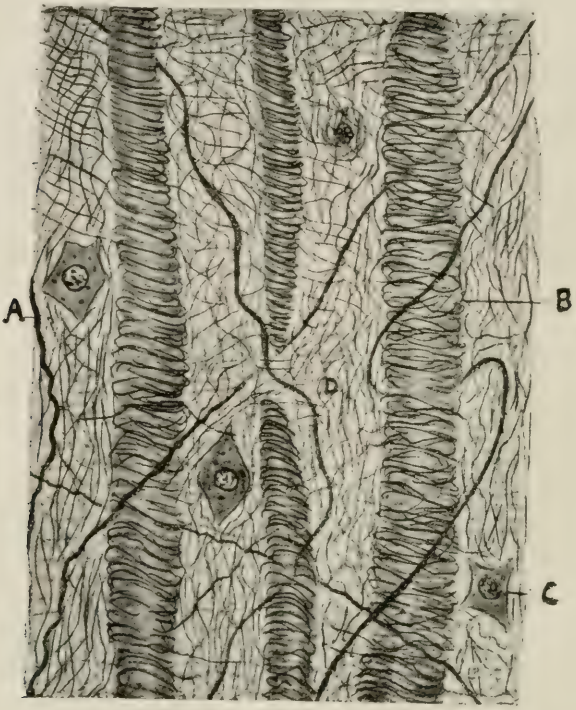


Fig. 1.ª—Aspecto del mesodermo de *Sagastia parasilica* impregnado con el método de Achúcarro. Obsérvanse los ovillos contráctiles, *B*, y las fibras, *A*, así como células conjuntivas de forma diversa, *C*.

sístole de los ovillos); al contrario, si la actinia se extiende se dilatan (fase de diástole de los ovillos). En el primer caso los ovillos en cuestión son fusiformes, en el segundo se transforman en cilíndricos.

El hecho singular es que los ovillos están separados unos de otros en determinada posición, pero casi siempre las fibrillas conjuntivas que los constituyen atraviesan los espacios subglobulares, según puede observarse en los cortes ópticos.

Los óvulos de esponjas y celentéreos presentan de igual modo marcadas analogías. En primer lugar, tienen el mismo origen, puesto que se

originan en la hoja intermedia, y como viven en condiciones idénticas están capacitados para llevar a cabo las mismas funciones: me refiero al poder fagocítico que se observa por igual en los óvulos de las esponjas y de los celentéreos. Son muchos los autores que han observado el acto de engullir células en los óvulos de las esponjas.

Ultimamente hemos sorprendido en los óvulos jóvenes de *Cerianthus membranaceus* ciertos cuerpos que tomamos por algas verdes (zooxantelas), las cuales, indudablemente, han sido capturadas por los pseudópodos de que dichas células están provistas, al modo y manera como verifican dicha función los óvulos de la hidra, hecho que, por ser bien conocido, no merece que insistamos sobre él.

Nueva interpretación del «phylum cœlenterata».

Cuanto acabamos de decir nos conduce a exponer una nueva concepción para explicar la forma fundamental de los celentéreos, ya que la teoría clásica de la gástrula resulta inadmisible, una vez demostrada la existencia del mesodermo en nidarios y tenóforos. Yo opino que las esponjas, los nidarios y los tenóforos forman un grupo muy homogéneo, es decir, que integran un solo *phylum*, en el cual las analogías entre dichos tipos orgánicos constituyen lo fundamental, y las diferencias lo accesorio.

Las esponjas, los nidarios y los tenóforos conservan el eje primario del huevo, el eje gastrular, como eje ulterior del cuerpo, y todos los órganos son diferenciaciones poco complicadas de las tres hojas primitivas, en cuya continuidad permanecen, casi siempre, durante toda la vida. Esta teoría [1] de la continuidad de las tres hojas embrionarias en el adulto explica suficientemente el *phylum* celentéreo, englobando en el mismo a las esponjas.

Según nuestro modo de interpretación del tipo celentéreo, en cada capa —ectodermo, mesodermo, endodermo—es preciso distinguir dos estructuras: la *germinal*, que se observa en los estados larvarios, integrada por un conjunto de células homogéneas, sin órganos difrenciados, al modo como ocurre en el resto de los metazoos, y la estructura *secunda-*

[1] Ha sido dada a conocer en el *Bulletin de la Société Zoologique de France*, tomo XLVI, 1921.

ria, constituída no sólo por la hoja germinal, sino también por otro grupo de células que se han formado a sus expensas, en cuya continuidad permanecen casi siempre, y en donde se sorprenden pluralidad de elementos pertenecientes a los tejidos más variados, así como también órganos sensoriales, de defensa, de sostén, etc.

Los dos primeros grupos de animales son sedentarios (fig. 2.ª); los tenóforos son errantes. En tanto las esponjas, *A*, se fijan con el polo bucal de la fase gástrula, los nidarios emplean el polo apical, *B*. En los tenó-

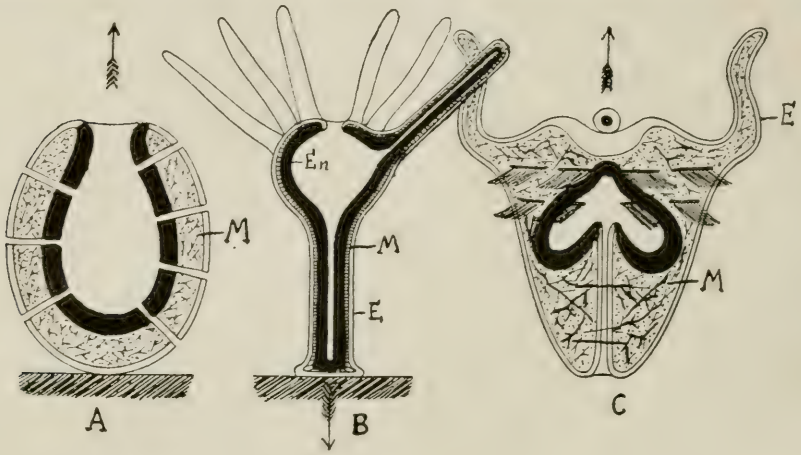


Fig. 2.ª—Los tres tipos fundamentales de celentéreos: *A*, esponja; *B*, nidario; *C*, tenóforo; *E*, ectodermo; *M*, mesodermo; *En*, endodermo. (El contorno de las figuras inspirado en dibujos de Hatschek.)

foros, que son errantes, el polo animal del eje principal se distingue por el órgano sensitivo apical, *C*.

Cuando existe un tubo esofágico estomodeal, la entrada del esófago corresponde a la boca primitiva, en tanto que en los hidroideos la boca corresponde siempre al blastoporo. En las esponjas el arquenterón está en relación con el exterior por los canales que interesan las tres hojas blastodérmicas; al contrario, este aparato no existe en los nidarios ni en los tenóforos.

En las esponjas, nidarios y tenóforos los órganos no son formados exclusivamente de diferenciaciones epiteliales, sino que el mesoderno puede constituir cuerpos esqueléticos (esponjas, nidarios), o dar lugar a una musculatura mesenquimatosa muy importante, tal como ocurre en los tenóforos, o constituir gónadas. (Observaciones de Dantan y nuestras.)

En la hendidura situada entre las dos hojas embrionarias no existe secreción de una substancia amorfa de sostén (*gelly*, *Gallerte*, *gélatine*), como se ha admitido hasta ahora por todos los zoólogos; al contrario, se constituye una hoja mediana con elementos celulares, que ulteriormente podrán segregar la materia fundamental. (Dantan y nosotros.)

De donde resulta que el mesoderno de los celentéreos es una hoja embrionaria, rica en diferenciaciones, de gran abundancia plástica, tal como no existe en las otras dos capas primitivas.

Se puede considerar como una particularidad de las esponjas el hecho de no existir una separación absoluta entre la capa superficial del cuerpo y la capa mesenquimatosa, lo cual debe interpretarse como carácter primitivo. Por dicha razón, los espongiarios son considerados por nosotros como los celentéreos más sencillos. Otro carácter peculiar de las esponjas es la inversión de las hojas embrionarias (ectodermo y endodermo), como demostró Delage en sus estudios acerca de la embriogenia de dichos animales [1].

Se admite de ordinario el tipo radial de la estructura que presentan muchos celentéreos como carácter primitivo, siendo así que la morfología simétrica radiada es una cualidad de los animales sedentarios, sean o no sencillos en su organización; por el contrario, los animales errantes pierden dicha simetría, adaptándose sus órganos al modo de vida que les caracterice, en relación con las fuerzas del medio externo que actúen sobre su morfología.

El notocordio de los celentéreos.

Se cree, generalmente, que el notocordio aparece, primeramente, en los procordados; pero las nuevas investigaciones llevadas a cabo sobre dicha cuestión demuestran de una manera evidente su existencia en los celentéreos. En tubularia indivisa, existe, según Prenant y otros autores, un notocordio formado de un tejido cartilaginoso de origen endodérmico, que recorre el tentáculo de un extremo a otro. En la larva actínula de di-

[1] A pesar de dicha inversión, en el adulto, las tres hojas embrionarias de las esponjas son comparables a las de los nidarios y tenóforos, no sólo por su morfología, sino también por su fisiologismo; por dicha razón, en el esquema (véase la figura de los tres tipos fundamentales de los celentéreos) se han representado dichas hojas de un modo análogo.

chos celentéreos, representa Prenant con gran claridad el notocordio cartilagíneo con células estrelladas.

A la luz de las nuevas investigaciones, las ideas de A. T. Masterman (1897) sobre la filogenia de los vertebrados quedan de actualidad. Dicho zoólogo hacía derivar los procordados de los celentéreos, basándose, principalmente, en diversos detalles embriogénicos.

Según Masterman, el tipo ancestral de los cordados es un ser celenteriforme, de simetría radial, cuya cavidad digestiva está dividida por cuatro tabiques, en cuatro compartimientos.

La aparición de la simetría bilateral se explica si se admite que las dos cavidades laterales se alargan separando así las otras dos. De esta transformación—según Masterman—resulta: una cavidad anterior (protómero), una cavidad posterior (metámero) y dos cavidades laterales (mesómeros).

A esta segmentación «arquimérica», para emplear la feliz expresión de Masterman, pueden referirse los estados embrionarios de muchos procordados, así como también los de los otros animales, incluídos en distintos *phylum* de la escala zoológica.

Los celentéreos, por consiguiente, no son simples gástrulas, sino metazoarios, en los cuales se encuentran simplificados los órganos más característicos de los llamados animales superiores. Como ha dicho nuestro ilustre maestro Cajal, al cual, dedicándole estas líneas, me asocio al más espiritual de los homenajes que podemos tributarle, es en vano que intentemos someter la Naturaleza a nuestros cálculos; ella se ríe de nosotros y nos muestra en el confín de la nada nuevos horizontes y más amplios panoramas.

Bibliografía.

Para la redacción de nuestro trabajo hemos tenido en cuenta, además de las memorias que citamos a continuación, algunas obras de conjunto, entre las cuales merecen consignarse los Tratados de Zoología de Hertwig, Boas, Hatschek, Parker y Haswell y Delage y Herouard, así como también los libros de Histología de Schneider y Prenant, en donde se hallan ideas interesantes en relación con el tema desarrollado.

Bütschli, O.: «Bemerkungen zur Gastraeatheorie.» *Morf. Jb.*, Bd. 9, 1884.

Claus, C.: *Die Typenlehre und Haeckels Gastracatheorie.* Wien, 1874.

Haeckel, E.: *Generelle Morphologie der Organismen.* Berlín, 1866.

— *Systematische Phylogenie.* Berlín, 1894-96.

Hatschek, B.: *Das neue zoologische System.* Leipzig, 1911.

Hertwig, O y R.: *Die Coelomtheorie.* Jena, 1881.

Hubrecht, A.: «The ancestral form of the Chordate.» *Quat. Journ. Micr. Sc.*, volumen xxxiii, 1883.

Lankester, E. Ray: «Notes on the embryology an clasification of the animal Kingdon.» *Quat. Journ. Micr.*, vol. xvii, 1877.

— «On the primitive cell-layer of the embryo as the basis of genealogical clasification of animals.» *An. Mag. Nat. Hist.*, vol. xi, 1873.

Perrier, Edm.: *Les colonies animales et la formation des organismes.* París, 1881.

Rabl, C.: «Theorie des Mesoderm.» *Morph. Jb.* Bd. 5, 1889.

Sánchez y Sánchez, M.: «Insuffisance de la conception de la gastrula pour expliquer le type fondamental des cœlentérés.» *Bull. Soc. Zoolog. de France*, vol. xlvi, 1921.

Schimkewitsch, W.: «Uber die Beziehungen zwischen dem Bilateria und Radiata.» *Biol. Centr.*, Bd. 28. 1908.

ÉTUDES SUR LES TROUBLES DE LA SENSIBILITÉ DANS LES SYNDROMES THALAMIQUES

PAR

PIERRE MARIE

Notre attention a été attirée, d'une façon particulière, dans ces dernières années, sur les modalités des *dissociations de la sensibilité dans les lésions encéphaliques*. J'ai été ainsi amené à observer dans mon service de la Salpêtrière, avec mon chef de Clinique, le Dr. Bouttier, avec qui j'ai poursuivi cette étude pendant plusieurs années, un grand nombre de malades atteints de troubles sensitifs en rapport soit avec des lésions corticales ou sous-corticales, soit avec des lésions de la couche optique.

Si l'on s'en rapporte aux travaux classiques, il semble que les syndromes thalamiques soient d'observation rare, si non exceptionnelle. Or, depuis que je les recherche avec plus de soin, je suis surpris de constater au contraire la fréquence relativement grande en clinique des symptômes d'origine thalamique.

Pour donner une idée de cette fréquence, nous pouvons dire qu'il nous arrive parfois d'observer, en un seul mois, à ma consultation externe de la Salpêtrière, deux, trois et même quatre cas de «syndrome thalamique».

Cela d'ailleurs est conforme à ce que nous avait appris, l'examen anatomo-pathologique du cerveau des malades décédés dans nos hospices de vieillards. Combien sont fréquentes, surtout dans le cerveau sénile, les lésions macroscopiques du thalamus, et en particulier, ces «lacunes de désintégration» dont j'ai montré, il y a vingt années, tout l'intérêt et l'importance anatomo-clinique! On comprend ainsi qu'à côté des lésions massives du thalamus, il convienne de faire une place à ces altérations plus discrètes que sont les lacunes de désintégration: elles sont susceptibles en effet de déterminer le syndrome thalamique ou tout au moins certaines de ses manifestations cliniques.

Il est inutile de rappeler ici les termes, bien connus, du «Syndrome thalamique», tels qu'ils ont été exposés en particulier dans la thèse inaugurale de G. Roussy.

Remarquons toutefois, que sous l'influence des recherches récentes sur la pathogénie des mouvements involontaires d'origine cérébrale, on a tendance à distraire du syndrome thalamique proprément dit les mouvements choréo-athétosiques en particulier. L'hémiataxie elle-même est souvent bien difficile à différencier de la dyssymétrie qu'on observe dans la variété cérébello-thalamique des hémiplégies cérébelleuses! Nous assistons donc à une véritable dissociation du syndrome thalamique classique: par contre, un fait subsiste, dont l'importance pratique et doctrinale est considérable, c'est l'existence de *troubles sensitifs dans les lésions du thalamus*. Nous ne voulons pas dire qu'il ne puisse pas y avoir d'exception à cette règle clinique, mais nous pensons qu'en général, chez tout malade atteint d'une hémialgie d'origine cérébrale, il convient de penser tout de suite à la possibilité d'une lésion du thalamus.

C'est donc *l'Étude clinique de la sensibilité dans les syndromes thalamiques* que nous aurons seulement en vue, dans notre description.

Les livres classiques disent bien que les malades atteints de lésions du thalamus se plaignent le plus souvent de *douleurs*. Mais combien ce mot rend mal compte de l'infinie variété des sensations éprouvées par nos malades! Rien n'est plus intéressant que de les entendre décrire eux-mêmes ces sensations, avec autant de luxe dans le détail que de précision dans l'image! Parfois, c'est, disent-ils, «une sensation de gêne, d'engourdissement, accompagnée à certains moments de crampes», dans une moitié du corps. Certains malades accusent une impression douloureuse de striction, «comme s'ils étaient dans un plâtre trop serré». Chez d'autres, l'impression est encore plus douloureuse «c'est comme des aiguilles». Souvent ils se plaignent d'une sensation de tiraillement, «comme si on leur arrachait les nerfs» ou «comme si on leur tordait les os», ajoutant ainsi à la notion précédente celle d'un véritable «broiement . Une de nos malades nous dit: «C'est comme si j'avais toujours une moitié du corps trop près du feu», se plaignant ainsi d'une sensation de brûlure intolérable et permanente.

Il ne faudrait pas croire toutefois, que, dans tous les cas, les sensations douloureuses, spontanées, aient une aussi grande acuité. Certains sujets ont—spontanément—une hyperesthésie du côté malade, mais cette hy-

peresthésie est modérée. Lorsqu'ils se lavent avec de l'eau chaude, ils n'éprouvent aucune sensation douloureuse. Viennent-ils au contraire à user *d'eau froide*, ils ont tout de suite une réaction douloureuse, mal définie, mais très vive, insupportable, et diffusée à tout le côté malade. On peut mettre en évidence cette diffusion de la douleur par l'application d'un tube froid en un point du corps, du côté malade. Il arrive que le sujet ne reconnaisse pas qu'il s'agit d'un tube froid, mais qu'il perçoive seulement une sensation douloureuse très vite diffusée. *L'application d'un tube d'eau très froide est donc, à notre avis, le meilleur moyen de révéler la douleur thalamique.* C'est au niveau de l'avant-bras qu'il convient de chercher toujours, dès l'abord, la douleur thalamique. Elle est en général moins marquée au niveau du membre inférieur et encore plus atténuée sur la face. Certains malades se plaignent d'une sensation de striction douloureuse au niveau de l'hémithorax et du tronc, du côté malade. En pareil cas, il est nécessaire d'ausculter le cœur et l'aorte avec un soin tout particulier avant de rapporter ces douleurs à la lésion thalamique.

Les douleurs thalamiques ont parfois un certain caractère de fixité dans leur horaire. Chez une de nos malades par exemple, elles apparaissent toujours entre 4 et 8 heures du soir. Plus souvent, ces douleurs sont variables, suivant les jours, suivant l'état de l'atmosphère, suivant la température, car la saison hivernale est très mal supportée par ces malades. Enfin, les préoccupations morales, les soucis, les chagrins ont aussi sur eux une influence mauvaise.

Ces douleurs thalamiques, par certains de leurs caractères se rapprochent des manifestations *causalgiques* décrites par Weir-Mitchell et dont nous avons eu l'occasion, pendant la dernière guerre, d'observer de très nombreux exemples, à la suite des blessures des nerfs périphériques. Toutefois, la ressemblance n'est pas complète entre les douleurs thalamiques et les douleurs causalgiques; ces dernières s'accompagnent de troubles vaso-moteurs et secrétoires encore plus accentués. Tout ce qu'on peut dire, à notre avis, c'est que, pour les douleurs thalamiques, ainsi que pour les douleurs causalgiques, *le système sympathique joue sans doute un rôle* important dans leur production.

Nous avons apporté un argument d'ordre expérimental en faveur de cette conception pathogénique.

Nous avons pratiqué, avec le Dr. Bouttier, chez des malades atteints de lésions thalamiques, *les épreuves de réchauffement et de refroidissement*

du membre supérieur (bain chaud et bain froid pendant 10 minutes). Quand on établit, grâce à l'appareil de Pachon, la courbe oscillométrique avant et après l'expérience, on constate que l'augmentation ou la diminution de l'amplitude des oscillations sont beaucoup plus grandes du côté malade que du côté sain. Cette expérience montre que le côté malade est en état d'instabilité vasomotrice, puisqu'il réagit d'une façon plus considérable que le côté sain aux épreuves de déséquilibration provoquée.

On voit combien est importante et fructueuse l'étude de la douleur dans les syndromes thalamiques complets ou dissociés. Cette douleur a des caractères vraiment très spéciaux; elle apparaît parfois plusieurs mois seulement après le début de la lésion thalamique; elle peut être persistante, rebelle, susceptible de rendre aux malades la vie très pénible et même insupportable.

Les médications analgésiques ordinaires n'ont sur elle que peu d'action. Par contre, le réchauffement du membre supérieur joint à l'action du bromhydrate de cicutine à la dose de 2 à 3 milligrammes par injection, peut avoir parfois une influence hereuse sur ces douleurs thalamiques.

Dans certains cas, l'hémialgie est le seul symptôme d'une lésion thalamique et ne s'accompagne d'aucun trouble objectif de la sensibilité. *C'est la forme la plus pure des syndromes thalamiques dissociés.*

Mais, le plus souvent, *l'examen objectif des divers modes de la sensibilité* donne des résultats fort intéressants, au point de vue de la physiologie pathologique des voies centrales de la sensibilité.

Chez certains malades, on observe de gros troubles globaux portant à la fois sur les sensibilités élémentaires ou analytiques et sur les sensibilités synthétiques (ces termes nous paraissent préférables à ceux de sensibilités superficielles et de sensibilités profondes qui sont ordinairement employés).

Chez d'autres malades, il existe un déficit des sensibilités analytiques (tact, douleur, température), avec paresthésies et diffusion de la douleur dans tout le côté malade, à la suite d'une excitation localisée.

Par contre, les sensibilités synthétiques (sens des positions, sens stéréognostique) sont absolument intactes. C'est donc un *mode de dissociation très spécial*, qui s'oppose à celui qui a été décrit par Verger-Déjerine sous le nom de syndrome sensitif cortical.

Par contre, dans la plupart des cas, les troubles prédominent sur les sensibilités synthétiques (cercles de Weber, topoesthésie, reconnaissance

des poids, sens des positions, sens stéréognostique). Au contraire, les sensibilités élémentaires sont peu atteintes. Ces malades sont donc incapables de reconnaître un objet, de préciser la situation de leurs doigts, tandis qu'ils n'ont pas perdu la sensation de tact, de douleur ou de température.

On voit combien sont nombreuses les variétés des dissociations sensitives observées au cours des syndromes thalamiques.

On peut donc, dans le syndrome thalamique, observer *le même type de dissociation de la sensibilité que dans le syndrome cortical des auteurs classiques*. Ainsi, l'atteinte légère des sensibilités analytiques opposée à la perte des sensibilités synthétiques n'est pas un argument suffisant pour entrainer, par lui seul, le diagnostic d'une lésion corticale.

Nous avons cherché, sur un grand nombre de malades, si l'étude des procédés de discrimination plus fins (topoesthésie, cercles de Weber, reconnaissance des étoffes, étude du seuil de l'excitation, reconnaissance des similitudes et des différences, variabilité des réponses, épreuve des lentilles optiques) pouvait être de quelque utilité pour le diagnostic entre le siège cortical ou thalamique de la lésion.

Sans méconnaître l'intérêt de ces méthodes, préconisées en particulier avec une grande ingéniosité par M. Head, nous pensons qu'il ne faut pas trop attendre de leur emploi: Il nous est arrivé d'obtenir avec elles, exactement les mêmes résultats chez des malades atteints soit de lésions corticales, soit de lésions thalamiques. Les causes d'erreur augmentent, de la part du malade et de l'observateur, avec la finesse des méthodes employées. Aussi convient-il, à notre avis, d'interpréter leurs résultats avec la plus grande prudence.

Il résulte donc de nos recherches que l'étude, même fine, des dissociations de la sensibilité ne permet pas de faire, à elle seule, le diagnostic du siège de la lésion. Il ne nous paraît donc pas possible d'opposer, au point de vue sensitif, le syndrome cortical au syndrome thalamique; seule, d'après nous, l'existence de la douleur plaide en faveur de la lésion thalamique.

Mais ce sont *les signes neurologiques associés*—de la série motrice, pyramidale, cérébelleuse—qui constituent, en pratique, le meilleur guide et le plus sûr pour le diagnostic topographique d'un trouble sensitif d'origine cérébrale.

Au point de vue de la physiologie pathologique, il nous paraît intéressant de souligner encore la finesse des dissociations de la sensibilité dans

les affections cérébrales et thalamiques en particulier, chacun des modes des sensibilités analytiques ou synthétiques pouvant être atteint indépendamment des autres.

Par ce caractère de dissociations de multiples, *les voies sensitives s'opposent à la voie pyramidale:* les troubles moteurs consécutifs à une lésion du faisceau pyramidal sont toujours globaux et proportionnels, dans leur intensité, au nombre des fibres atteintes, ainsi que je l'ai montré il y a une vingtaine d'années avec M. Guillain, dans notre étude sur les hémysyndromes globaux. Au contraire, les lésions des voies sensitives produisent, non pas une réaction univoque, mais des *dissociations* d'une infinie variété.

Aussi nous paraît-il bien difficile d'admettre, au point de vue de la Physiologie générale, l'homologation proposée par certains auteurs, entre le faisceau pyramidal et le faisceau sensitif.

Peut-on parler de l'influence des sections sous-corticales sur la libération du thalamus et comparer cette influence à celle qu'exerce la section sous-corticale des fibres pyramidales? Faisceau pyramidal et voies sensitives se comportent d'une façon si différente au point de vue clinique. Et, d'autre part, existe-t-il chez l'homme moderne, des sensibilités strictement protopatiques et tout à fait indépendantes par conséquent de l'activité corticale?

C'est, en tout cas, une notion vraiment curieuse que, quel que soit le siège, cortical ou thalamique, de la lésion, celle-ci détermine le plus souvent, des troubles dissociés de la sensibilité.

Le retour à l'état normal des fonctions sensitives accuse, lui aussi, cette dissociation, puisque chacun des modes des fonctions sensitives, analytique ou synthétique, revient à son heure, suivant des lois que nous ignorons encore.

Par contre, il est bien acquis—et en cela nous sommes tout à fait d'accord avec M. Head—que le thalamus joue un rôle dans la *repercussion affective* de la sensation.

Cette notion est fort importante. Comment comprendre, sans elle, que les modalités de la douleur soient si variées et si finement dissociées, pour les syndromes thalamiques?

L'avenir nous dira si le thalamus ne joue pas un rôle dans la production de certains grands syndrômes douloureux du domaine de la Psychiâtrie, localisés ou diffus, encore mal classés dans la nosologie et que,

faute d'une explication meilleure, nous mettons généralement, d'une façon peut-être abusive, sur le compte d'un état purement psychopathique.

Pour l'instant, l'étude du syndrome thalamique permet, mieux que tout autre, de pénétrer dans la conscience élémentaire des différents individus en étudiant les *réactions spontanées ou provoquées qu'ils présentent aux excitations douloureuses.*

Aussi ces recherches cliniques, si incomplètes qu'elles soient encore, nous paraissent-elles riches de conséquences et d'intérêt doctrinal, à condition que l'on se contente d'observer les malades avec un soin scrupuleux, sans se laisser tenter trop tôt par le charme—indéniable—de la généralisation philosophique.

ESTUDIOS SOBRE LAS GÓNADAS DE LA GALLINA

II. EL TEJIDO INTERSTICIAL DEL OVARIO

POR

JOSÉ F. NONÍDEZ

Durante los últimos tres años nos hemos ocupado activamente del estudio histológico de las gónadas de la gallina, con el fin de comprobar si, a semejanza de lo que sucede en los mamíferos, existe en esta ave una verdadera glándula endocrina intersticial capaz de producir una secreción que provoque y regule el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. En otro trabajo ('20) hemos descrito el origen de las células intersticiales del testículo, las cuales, a nuestro modo de ver, proceden de los linfocitos extravasculares, tan abundantes a veces en el tejido conectivo de la mayor parte de los órganos de las aves. Nuestras observaciones sobre el tejido intersticial del ovario no han sido publicadas hasta el presente, y no podemos menos de sentir íntima satisfacción al hacerlo ahora con el fausto motivo de celebrar la jubilación del más ilustre histólogo español.

A continuación describiremos la estructura del tejido intersticial ovárico y su origen en el embrión, discutiendo también su probable significación fisiológica.

1.—Caracteres histológicos del tejido intersticial.

Con el nombre de tejido intersticial se han descrito ciertas masas o islotes de células habitantes en el conectivo que forma la teca de los folículos ováricos, existiendo también en cantidad variable en el estroma de este órgano. Tales células, denominadas luteares por Pearl y Boring ('18), en la creencia de que producen un cuerpo amarillo semejante al que se origina en el ovario de los mamíferos a raíz de la ruptura de los folículos

de Graaf, han sido representadas en la figura 1.ª Como podrá apreciarse, su forma es más o menos poligonal, presentando un citoplasma claro y vacuolar y un núcleo redondo, provisto generalmente de un nucleolo y

Fig. 1.ª—Células intersticiales *(i)* en la teca de un folículo ovárico de una gallina adulta: *o*, protoplasma del ovocito en vías de crecimiento (hematox., eosina).

finos gránulos de cromatina. A consecuencia del excesivo desarrollo de las vacuolas, el citoplasma está reducido a una delgada capa, casi invisible, alrededor del núcleo, de la cual parten finos tractos en todas direcciones, los cuales representan las porciones citoplásmicas intervacuolares (figura 2.ª, *A*). El jugo nuclear suele teñirse algo más intensamente que en los

núcleos de otros tipos celulares vecinos, y en algunos casos retiene la eosina en grado variable, produciendo tonalidades diversas al combinarse dicho colorante con el que tiñe a la cromatina. En vez de existir un retículo nuclear bien manifiesto, la cromatina está reducida a finos gránulos o pequeñas masas, algunas de las cuales se apoyan contra el nucleolo o nucleolos.

El estudio de las células intersticiales en fresco o en cortes de piezas previamente fijadas en formol y seccionadas con el micrótomo de conge-

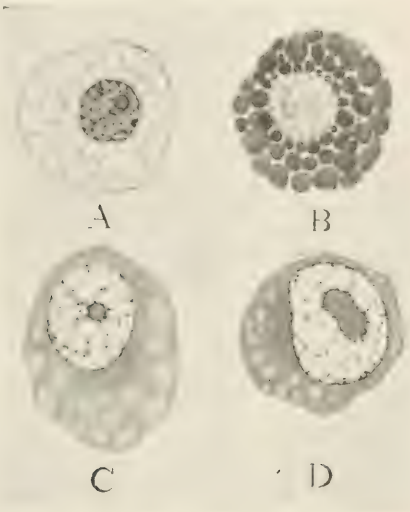


Fig. 2.ª—Tipos celulares del estroma del ovario adulto: *A*, célula intersticial, epitelial; *B*, la misma tratada por el ácido ósmico; *C*, célula intersticial de tipo linfoide; *D*, hemoblasto. (*A*, *C* y *D* teñidas con el método de Dominici.)

lación demuestra la existencia de gotas refringentes formadas por grasa o lipoide, como puede comprobarse mediante tratamiento por el Sudán III, rojo escarlata o ácido ósmico (fig. 2.ª, *B*). En los cortes montados en bálsamo, a menos que las piezas hayan sido fijadas en licor de Flemming o en otro fijador que contenga ácido ósmico, la grasa ha sido disuelta por completo. Las vacuolas situadas en inmediato contacto con la pared nuclear suelen ser más pequeñas y regulares que las que ocupan la periferia del cuerpo celular, y en cortes tratados por los reactivos de la grasa pueden teñirse más intensamente. Algunas células contienen grandes vacuolas irregulares que pueden llegar a deformar el núcleo, haciéndole aparecer como contraído. Este estado parece preceder a la muerte y degeneración de la célula, un fenómeno bastante frecuente en los cortes de

ovarios adultos. Cuando la célula muere, aparece en el seno de las vacuolas un pigmento amarillo interpretado como luteína por Pearl y Boring. Dicho pigmento parece ser el resultado de la degeneración de la célula, más bien que un material normal elaborado por ella.

Las masas de células intersticiales aparecen perfectamente delimitadas en el seno del tejido conectivo, por estar rodeadas de una membrana basal y una cubierta más o menos pronunciada de fibroblastos. En la teca folicular dichas masas exhiben cierta tendencia a aparecer alargadas a consecuencia probablemente de las presiones que experimentan al desarrollarse los óvulos; en el estroma que ocupa el centro del ovario suelen ser esféricas. Respecto al número de células que las integran, poco puede decirse; células aisladas no son raras, y en algunos casos una masa puede estar constituída por un pequeño número, mientras que en otros casos puede haber más de cincuenta células.

El tejido que acabamos de describir existe, sin excepción alguna, en todos los ovarios examinados y parece constituir un elemento constante en la trama de dicho órgano. También ha sido indicada su presencia en el ovario de otras aves, si bien puede aparecer bajo una forma algo distinta por carecer de vacuolas grasosas las células que le integran.

2.—Histogénesis del tejido intersticial.

Conforme ha demostrado Firket ('14) y nosotros hemos podido comprobar, las células intersticiales que acabamos de describir reconocen un origen claramente epitelial, procediendo de las que forman los cordones sexuales de la primera proliferación ovárica, los cuales constituyen más tarde la llamada zona medular del ovario izquierdo. Como es bien sabido, tanto el ovario como el testículo se originan a expensas de una porción diferenciada del epitelio celómico, el llamado epitelio germinativo. Este epitelio descansa al principio sobre el esbozo del mesonefros, pero hacia el sexto día de la incubación comienza a separarse de él a consecuencia de la formación de los cordones sexuales, integrados por células epiteliales que llenan el interior de la futura gónada, extendiéndose desde el epitelio mencionado hasta la superficie del mesonefros. El origen de estos cordones ha sido muy discutido. Para algunos autores no son sino prolongaciones de la cápsula de los glomérulos y porción inicial de los

tubos mesonéfricos, las cuales llegan a ponerse en contacto con el epitelio germinativo. En sentir de otros investigadores, los cordones se forman mediante diferenciación *in situ* del mesenquima del esbozo sexual. Por último, otros embriólogos admiten su formación mediante proliferación del epitelio germinativo.

De estas tres opiniones, la última es la que parece estar más de acuerdo con los hechos, conforme ha demostrado Firket en su extenso estudio sobre la organogénesis del ovario de la gallina. En el epitelio germinativo de los embriones jóvenes (tres o cuatro días) existen dos tipos celulares diferentes; en uno de ellos las células son cilíndricas o prismáticas, formando dos o tres capas superpuestas; en el otro son voluminosas, redondas. Estas últimas células son las germinales, gonocitos o *Ureier* de Waldeyer, de las cuales proceden las células sexuales. Además de habitar en el epitelio, penetran en los cordones sexuales al formarse éstos. Hasta este momento los esbozos de las gónadas de ambos sexos no difieren marcadamente, pero a partir del octavo día puede ya distinguirse el que ha de transformarse en el ovario del adulto.

Una vez producidos los cordones sexuales, el epitelio germinativo del ovario izquierdo comienza a espesarse mediante divisiones sucesivas de sus células, para constituir una corteza que le rodea por completo, salvo al nivel del futuro hilus. Este estado se conoce con el nombre de segunda proliferación. En este momento pueden distinguirse claramente una zona cortical y una zona medular; la primera, comparable a los cordones de Pflüger de los mamíferos, producirá los óvulos definitivos y el epitelio folicular que los rodea. Los cordones sexuales de la zona medular degeneran en su mayor parte produciendo las masas de células intersticiales; los gonocitos de dichos cordones desaparecen también, pudiendo dividirse varias veces y hasta pasar por los estados iniciales del período sináptico antes de entrar en regresión.

La degeneración de los cordones sexuales medulares se inicia en embriones del noveno y décimo día de la incubación, consistiendo en la formación de espacios lagunares o cavidades en su seno, a partir del hilus del ovario. Por esta causa, el extremo distal de dichos cordones, es decir, la porción en contacto con la zona cortical, puede aparecer normal en fases relativamente tardías de la incubación. A consecuencia de la formación de lagunas dentro de los cordones, las células germinales o gonocitos que los habitan acaban por desprenderse, y cayendo dentro de los nuevos espa-

cios degeneran lentamente. Firket asegura que después del décimocuarto día las células mencionadas han desaparecido por completo. En nuestras preparaciones de embriones de diez y ocho días dichas células son aún numerosas (fig. 3.ª, *o*) y hasta se encuentran dentro de cordones intactos. En los ovarios de pollos de ocho días aún pueden distinguirse (fig. 4.ª, *o*) y en algunas regiones son bastante abundantes.

De la evolución de la zona cortical del ovario no hemos de ocuparnos en el presente trabajo, toda vez que en ella no se forman células intersticiales. Bastará indicar que, si bien al principio forma una capa de espesor bastante uniforme, muy pronto la producción de verdaderos cordones obtusos se hace aparente, y, al mismo tiempo, el mesenquima de la región medular tiende a penetrar entre ellos. La figura 3.ª representa una porción de un corte transverso del ovario izquierdo al nivel de la zona de contacto de las porciones cortical y medular (*o*), percibiéndose claramente la penetración del mesenquima en la primera. En el ovario derecho, según ha demostrado Firket ('20), no existe segunda proliferación; al degenerar los cordones sexuales, la gónada desaparece por completo.

Una vez sentados estos precedentes, describiremos la histogénesis de las células intersticiales. Conforme ya hemos indicado, no todos los elementos de los cordones medulares experimentan una transformación en células intersticiales. Muchos de ellos persisten sin cambiar su estructura, por lo menos durante las fases finales del desarrollo embrionario. La transformación de las células epiteliales en elementos intersticiales comienza a ser visible en los ovarios de embriones del duodécimo día de la incubación. Las primeras fases consisten simplemente en la formación de gotas de grasa o lipoide en el seno del citoplasma; aumentando en tamaño y número, no sólo producen una hipertrofia de aquél, sino que también provocan una disminución en el volumen del núcleo, acompañada de una tendencia a retener los colorantes de la cromatina con más energía, al mismo tiempo que el jugo nuclear tiende a teñirse difusamente. Los núcleos de las células intersticiales son, en general, más pequeños que los de los elementos epiteliales de los cuales proceden, según puede apreciarse en la figura 3.ª, *i*. El excesivo desarrollo de las gotas de grasa puede incluso llegar a deformar el núcleo, que aparece en tal caso como contraído. Los estados de transición entre la célula epitelial y la intersticial son abundantes, y gracias a su presencia no puede dudarse del origen de la última.

La formación de las células intersticiales en áreas restringidas de los cordones medulares no puede menos de plantear el problema de los factores que influyen en su formación. Puesto que dichos elementos apare-

Fig. 3.ª—Formación de las células intersticiales en los cordones medulares de un embrión de diez y ocho días. Se ha representado una porción de la zona de contacto de la corteza y médula: *i*, células intersticiales; *o*, gonocitos de la primera proliferación; *o'*, ovocitos de la segunda proliferación; *s*, porciones no modificadas de los cordones sexuales (hematox., eosina).

cen tanto en la periferia de la zona medular como en el centro de ella, en las proximidades del hilus, la idea que tales células pueden contribuir en cierto modo al mejor desempeño de las funciones tróficas en los ovo-

citos en vías de crecimiento de la zona cortical cae por su base. Nos parece más verosímil la idea de que las células intersticiales se originan en las proximidades de los vasos sanguíneos, derivando la grasa que contienen de la que llega al órgano con la sangre. Como células más favorecidas tienden a hipertrofiarse, persistiendo del mismo modo que si se tratase del tejido adiposo ordinario.

Aunque Firket ha descrito la desaparición total de las células de los cordones medulares, nuestras observaciones nos han convencido de su persistencia, por lo menos en los primeros días después de abandonar el pollo el huevo. En la figura 4.ª, perteneciente al ovario de un pollo de ocho días, las células epiteliales (*s*) aparecen aisladas o formando pequeñas acumulaciones invadidas por el tejido conectivo. Al aislarse por completo, y una vez suprimidas las presiones a que estaban sometidas, adquieren forma redondeada y podrían fácilmente confundirse con elementos conectivos, preparándose para la división mitósica. En nuestra opinión, la persistencia de dichas células explica el aumento en la cantidad de tejido intersticial observado por Sonnenbrodt ('08) y confirmado por Firket en los primeros meses de la vida de la gallina. Probablemente a consecuencia de una vascularización más abundante del ovario, células epiteliales no transformadas adquieren grasa al ponerse en contacto con los vasos sanguíneos. La multiplicación de las células intersticiales por divisiones mitósicas nos parece en extremo problemática; por lo menos nosotros no hemos podido encontrar una sola célula de esta clase en estado alguno de la carioquinesis. Por otra parte, la idea sugerida por Firket acerca de la posible formación de nuevas células a expensas de elementos del tejido conectivo parece poco verosímil, puesto que estas células representan un tipo específico y especializado dentro del ovario.

La localización de las células intersticiales de origen epitelial en la zona medular del ovario en vías de desarrollo constituye un rasgo sumamente característico y puede apreciarse aun después de haberse constituído los folículos definitivos de la zona cortical. A medida que los elementos destinados a convertirse en óvulos se diferencian del resto del parénquima cortical, rodeándose de células foliculares, el conectivo penetra entre ellos; las masas de células intersticiales no participan en esta emigración, sino que permanecen en la misma región en que se originaron. Este comportamiento puede apreciarse bien en la figura 4.ª, que re-

presenta la zona de separación de la corteza (a la izquierda) y la médula (a la derecha) del ovario de un pollo de ocho días. Pero más tarde llega-

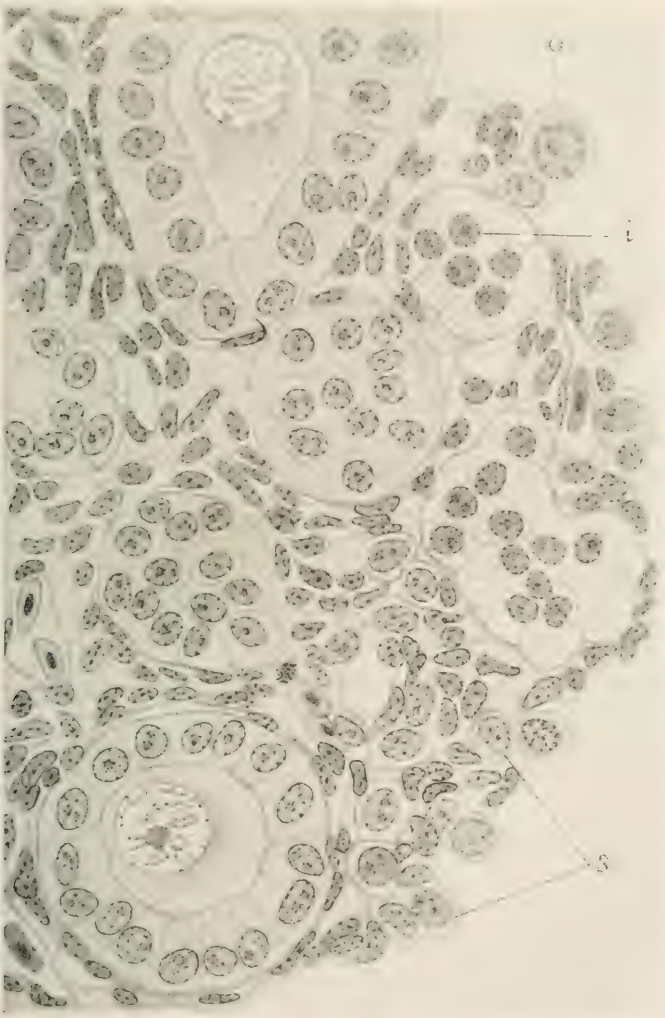


Fig. 4.ª—Islotes de células intersticiales *(i)* en la zona de separación de la corteza y médula del ovario de un pollo de ocho días. La primera ha sido invadida por el tejido conectivo, el cual separa los folículos ya formados: *s*, células no modificadas de los cordones medulares; *o*, gonocitos de la primera proliferación (hematox., eosina).

rán a incorporarse a la teca de los folículos, cuando, a consecuencia del excesivo desarrollo de los ovocitos, éstos llegan a penetrar en la zona me-

dular, siendo gradualmente investidos por el tejido conectivo de esta última. En los folículos más periféricos puede hallarse células intersticiales, excepto en la zona de contacto de la teca con el epitelio peritoneal que tapiza exteriormente al ovario.

La existencia de células epiteliales no modificadas en el estroma ovárico puede también contribuir a la formación de los islotes de células intersticiales de la teca; pero esta diferenciación es relativamente tardía. En ambos casos, la naturaleza epitelial de las células intersticiales parece indudable y distingue a las aves de los mamíferos, en algunos de los cuales el origen mesenquimatoso del tejido intersticial debe considerarse como un hecho bien establecido.

En el ovario derecho, destinado a degenerar, la formación de células intersticiales se lleva a cabo en grado más limitado, sin llegar a formarse islotes bien definidos. Las pocas células constituídas antes de la regresión total del órgano reconocen el mismo origen que las del ovario izquierdo, y no difieren de ellas en carácter alguno.

3.—**Las células intersticiales de origen linfático.**

Bajo este nombre incluimos las células aisladas procedentes de los linfocitos del tejido conectivo, las cuales se forman continuamente y con variable intensidad durante la vida del individuo. Dichas células, tanto por su origen como por sus rasgos morfológicos, corresponden exactamente a las células intersticiales del testículo. En la figura 2.ª, *C*, hemos representado uno de estos elementos copiado de una preparación del ovario de una gallina adulta, teñida con el método de Dominici (azul de toluidina, eosina-naranja, G-tanino). Como podrá verse, poseen un núcleo voluminoso, ocupado por un delicado retículo de cromatina que alberga uno o más nucleolos. El citoplasma es abundante, finamente granuloso, débilmente basófilo [1] y ocupado por escaso número de vacuolas poco pa-

[1] En nuestro trabajo anterior hemos asignado como característica importante de la célula intersticial linfoide la existencia de un citoplasma acidófilo. Nuestra descripción se basó en el examen de preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina. Cuando se tiñen los cortes con mezclas de colorantes ácidos y básicos, tales como los empleados en el método de Dominici, puede uno convencerse de la basofilia del citoplasma de dichas células, la cual no es patente en las preparaciones ordinarias.

tentes. En el testículo, estas vacuolas pueden estar ocupadas por gotas de grasa o lipoide, y lo mismo parece suceder en las células del ovario.

Las células intersticiales de tipo linfoide aparecen diseminadas por el ovario, sin llegar a formar acumulaciones en las proximidades de los capilares sanguíneos. Su presencia en los estratos del tejido conectivo, así como la extraordinaria variabilidad de su forma, pueden considerarse como indicios de su capacidad emigratoria, un hecho que hemos observado también en el testículo. En este último órgano tienden a acumularse alrededor de los capilares; pero este fenómeno, interpretado como una manifestación de su actividad endocrina, depende más bien de condiciones puramente mecánicas, toda vez que los tractos de tejido conectivo que separan a los túbulos son sumamente estrechos y están ocupados por fibras apretadas, entre las cuales habitan escasos fibroblastos. A consecuencia de la intensa actividad emigrante de los linfocitos, estos elementos pueden deslizarse a lo largo de las fibras, penetrando finalmente en los espacios que separan a varios túbulos, en los cuales se transforman en grandes células linfoides que no pueden abandonarlos a consecuencia de su excesivo tamaño.

Fig. 5.ª—Tres estados de la formación de las células intersticiales de tipo linfoide en el conectivo del ovario de una gallina adulta. Junto a la célula más grande aparece un linfocito. (Método de Dominici.)

En otro trabajo hemos descrito con detalle la evolución de los linfocitos hasta convertirse en células intersticiales, por cuya causa sólo hemos de recordar las fases más importantes. El linfocito comienza a crecer, conservando al principio la estructura característica de su núcleo y adquiriendo vacuolas citoplásmicas. En este estado (fig. 5.ª) se asemeja mucho a la llamada célula del plasma (*Plasmazelle*). Después sobreviene una transformación del citoplasma, que de fuertemente basófilo pasa a serlo ligeramente; al mismo tiempo el núcleo crece, los bloques periféricos de cromatina se hacen difusos, y, finalmente, se funden en un retículo grosero, en cuyo seno se desarrollan uno o más nucleolos. Las vacuo-

las citoplásmicas parecen ser las mismas del estado inicial, considerablemente dilatadas y algo menos patentes.

Células semejantes a las descritas se encuentran en los nódulos de tejido linfoide que substituyen en las aves a las glándulas linfáticas de los mamíferos. Con toda probabilidad no son sino linfocitos hipertrofiados, cuyo papel fisiológico es sumamente obscuro. Nuestras investigaciones sobre los restos del testículo en casos de castración parcial, nos han convencido que el tejido intersticial de tipo linfoide puede hipertrofiarse o permanecer sin experimentar aumento alguno en la cantidad de sus células, y en el primer caso la hipertrofia tiene lugar en aquellas zonas en las cuales la regeneración del tejido conectivo ha sido más intensa. En otro trabajo hemos de ocuparnos con más detalle de este interesante punto.

En su importante contribución al conocimiento de la organogénesis del ovario, Firket ha descrito una segunda variedad de tejido intersticial, presente ya en el ovario del embrión de diez y ocho días. Según dicho autor, se trata de acumulaciones de elementos de aspecto mesenquimatoso cargados de grasa, situados principalmente en la zona de separación de la corteza y médula ováricas. En nuestras preparaciones nos ha sido imposible sorprender la existencia de tales células intersticiales. A falta de datos de observación directa sólo podemos hacer algunas conjeturas sobre su naturaleza. Tal vez se trate de células intersticiales de tipo linfoide formando conglomerados en la zona periférica de la región medular. Creemos, sin embargo, que con toda probabilidad son simplemente células conectivas hipertrofiadas o preparándose para la división. Si se tiene en cuenta que en este estado existe ya una abundante penetración de la zona cortical por el mesenquima del estroma, nada tendría de extraño que se tratase de células conectivas que han de contribuir, mediante mitosis, a aumentar la cantidad de tales elementos en la corteza.

4.—Otros tipos celulares en el estroma del ovario.

Conforme hemos descrito en nuestro trabajo precedente, el mesenquima del ovario del embrión y de la gallina adulta es asiento de fenómenos hematopoyéticos que conducen a la formación de leucocitos eosinófilos extravasculares, cuyos estados jóvenes, semejantes por su aspecto

a los mielocitos de la médula ósea, han sido considerados por Boring y Pearl ('17) como células intersticiales. No hemos de insistir sobre este punto en el presente trabajo, puesto que ha sido ya objeto de discusión en nuestra contribución previa, limitándonos simplemente a mencionar la existencia de diversos tipos celulares, cuya relación recíproca es fácil de establecer cuando se les estudia con algún detenimiento. Las únicas células que podrían prestarse a confusión son los hemoblastos (fig. 2, *D*) que en algunas regiones son tan abundantes que podrían tomarse por células intersticiales. El carácter peculiar de su núcleo, con pálido retículo de cromatina y enorme cariosoma, y la reacción fuertemente basófila de su citoplasma, permiten identificarlos con fácilidad, especialmente en las preparaciones teñidas por anilinas básicas. En algunos de los hemoblastos se advierten ya diminutos gránulos eosinófilos que comienzan a desarrollarse en el citoplasma; este estado es comparable al de premielocito de la médula ósea. Respecto a los cambios ulteriores, son tan característicos que no necesitamos insistir sobre ellos.

5.—**Discusión.**

En las páginas precedentes no hemos aventurado hipótesis alguna acerca de la función del tejido intersticial ovárico de la gallina. Los datos derivados del estudio histológico demuestran que la variedad de origen epitelial se encuentra constantemente en el ovario, del cual forma una buena parte, originándose en época temprana del desarrollo embrionario a expensas de porciones bien definidas de la gónada y conservando sus características durante la mayor parte de la vida del individuo. Estos hechos indican a lo sumo que dicho tejido debe desempeñar una función definida en la fisiología del ovario; cuál sea esta función es un punto que no puede actualmente establecerse sin recurrir a hipótesis.

Según Pearl y Boring ('18), las células intersticiales producen cuerpos amarillos homólogos de los que se desarrollan en los mamíferos a raíz de la ruptura de los folículos y durante la atresia folicular; de aquí el término «células luteares» con que han venido designándose, con notoria impropiedad, en épocas recientes. Nuestras observaciones nos han convencido de la ausencia de tales estructuras en el ovario de la gallina; la única analogía que encontramos, bien superficial por cierto, es la presencia de ma-

sas irregulares de pigmento amarillo procedente de la degeneración de elementos celulares cargados de grasa, los cuales tienen poco de común con los que constituyen el cuerpo amarillo de los mamíferos. La semejanza entre ambas estructuras es tan superficial que no puede menos de sorprender el que se haya intentado establecer su homología, considerando como criterio decisivo la existencia de una substancia que en el ovario de los mamíferos parece representar también un producto de la regresión celular.

Nuestras conclusiones respecto a este punto se basan en los siguientes hechos, cuya importancia podrá apreciar fácilmente el lector: 1.° En los mamíferos la ruptura del folículo de Graaf va seguida de abundante proliferación de ciertas células de estirpe algo incierta, las cuales al aumentar en número constituyen una unidad estructural perfectamente delimitada en el seno del ovario, pudiéndose distinguir macroscópicamente del resto de la trama de dicho órgano. En la gallina, tal proliferación, si existe, es en grado muy limitado, como demuestra la ausencia de mitosis en las células intersticiales; la penetración de estas últimas en la cavidad irregular del folículo es un fenómeno pasivo provocado por la contracción de la teca, y no va seguida de procesos de crecimiento discernibles a simple vista o con ayuda del microscopio. 2.° Las células del cuerpo amarillo del mamífero difieren notablemente de las células intersticiales y de las del epitelio folicular, de las cuales parecen proceder, en el sentir de varios autores. En la gallina, las transformaciones que experimentan son de orden francamente regresivo, como demuestran la fusión de las vacuolas citoplásmicas y la marcada contracción del núcleo, que muestra una tendencia a aparecer con el carácter picnótico que caracteriza a los núcleos en vías de degeneración. 3.° El cuerpo amarillo del mamífero, una vez alcanzada la madurez funcional, degenera lentamente, desapareciendo las finas vacuolas que habitan el citoplasma de sus células, las cuales son substituídas por una substancia amarillenta que le comunica el color a que debe su nombre. Esta substancia, con toda probabilidad, es un producto de la degeneración grasosa de la célula, que en estas fases exhibe ya un carácter anormal claramente visible. Puesto que en la gallina la aparición de la pretendida luteína no va precedida de una diferenciación de las células intersticiales, los islotes de estas células deberían considerarse como un cuerpo amarillo difuso que existe en el ovario desde fases tempranas del desarrollo, añadiendo una nueva diferencia a las que

le separan del de los mamíferos. 4.° La formación del pigmento amarillo tiene lugar en el ovario de la gallina adulta sin relación alguna con la ruptura de los folículos o la atresia folicular, conforme puede comprobarse mediante el examen del ovario de aves viejas.

La causa probable de la degeneración de los islotes de células intersticiales en la cavidad del folículo que acaba de expulsar el óvulo es su alejamiento de los vasos sanguíneos, que las priva de los materiales nutritivos indispensables para su metabolismo normal. Este alejamiento se comprende fácilmente si se tiene en cuenta que a causa del excesivo tamaño del óvulo la contracción del folículo es considerable y va seguida de un desplazamiento de los tejidos que constituyen sus paredes. La formación de masas de pigmento amarillo procedente de la degeneración grasosa de elementos celulares se observa frecuentemente bajo condiciones patológicas en los mamíferos y el hombre sin relación alguna con el ovario (masas o acumulaciones ateroescleróticas de las arterias, en ciertas inflamaciones renales y pulmonares, en las paredes de los abscesos, etc.), interpretándose como el resultado de la regresión y desorganización morfológica lentas de la célula (Rössle, '21).

De las consideraciones precedentes se desprende que la supuesta homología del cuerpo amarillo de los mamíferos y las estructuras del mismo color de la gallina se basa exclusivamente en la existencia de una substancia semejante, más bien que en la producción de una unidad morfológica y fisiológica independiente y especializada. Nos parece innecesario insistir que en tales condiciones dicha homología resulta por demás aventurada.

Las investigaciones de Goodale y Pézard han venido a demostrar la existencia de una secreción interna elaborada en el ovario de la gallina y capaz de ejercer su acción sobre la forma y coloración de las plumas, las cuales se modifican sensiblemente a raíz de la ovariotomía, evolucionando en la dirección de las del macho. Dicha secreción inhibe, por consiguiente, el plumaje característico del gallo, latente en el sexo hembra, por cuya causa aquél no deja de presentarse con la extirpación del ovario. A consecuencia de la complejidad estructural de este órgano, es muy difícil determinar con certeza cuál es el tejido glandular que produce el hormón responsable de la inhibición del plumaje del macho de la especie. Basándose en sus notables experimentos de castración de gallos con plumaje de gallina, en los cuales aparece también el plumaje masculino a raíz de

la extirpación de los testículos, Morgan ('19, '20) ha indicado que con toda probabilidad el tejido intersticial del ovario, presente en el testículo de dichos gallos (Boring y Morgan, '18), produce la secreción reguladora de los caracteres del plumaje. A primera vista nos inclinaríamos a aceptar la hipótesis del eminente biólogo mencionado, toda vez que el tejido en cuestión se asemeja en varios rasgos al parénquima de glándulas cuya función endocrina es indudable. Pero esta admisión no está exenta de graves inconvenientes, exigiendo otras hipótesis complementarias sin las cuales es difícil concebir el funcionamiento del tejido intersticial. Además, la aparición del último en los cordones medulares en vías de degeneración y su formación en el ovario derecho, destinado a degenerar, indican la posibilidad de otra interpretación.

Si bien la presencia de abundantes vacuolas en el citoplasma de las células intersticiales, la naturaleza grasa o lipoide de su contenido y la localización de las vacuolas más pequeñas en la vecindad del núcleo pudieran considerarse como un indicio de la actividad secretora, pueden también ser el resultado de una infiltración grasosa de las células de los cordones medulares, que vienen de este modo a constituir un reservorio de substancias grasas, es decir, un tejido adiposo propio del ovario, destinado tal vez a contribuir a la nutrición de los ovocitos en vías de crecimiento. El aspecto peculiar de las células intersticiales infiltradas obedecería a su carácter parenquimatoso. La infiltración grasosa de tales elementos no supone necesariamente la acumulación de la grasa en una enorme gota en el centro de la célula, tal cual sucede en el tejido adiposo ordinario, el cual, como es sabido, representa una diferenciación de las células del tejido conectivo. Bajo condiciones patológicas, las células infiltradas del parénquima de ciertos órganos del hombre pueden revestir por lo menos dos aspectos diferentes. Buen ejemplo de esto es lo que sucede en el hígado; en casos de alcoholismos, tisis, etc., la grasa se precipita en una enorme gota que ocupa el centro de la célula, desplazando al núcleo, el cual viene a situarse en la periferia del cuerpo celular (von Gierke, '21). En los casos de envenenamiento con fósforo, la grasa forma gotitas al llegar a dicho órgano desde las localidades en que suele hallarse depositada normalmente (panículo adiposo subcutáneo, mesenterio, etc.; Rössle, '21). Se podrá objetar que en ambos casos se trata de un fenómeno anormal, y, en efecto, la infiltración a que aludimos no se encuentra bajo condiciones ordinarias; pero, por otra parte, no supone necesaria-

mente la degeneración de la célula afectada, pues si la acumulación de grasa no ha sido excesiva, el hígado puede recobrar su condición normal. Por otra parte, las células intersticiales de la gallina nacen en circunstancias que podrían muy bien compararse a procesos patológicos, toda vez que los cordones medulares están sufriendo una desintegración progresiva que termina con su desaparición total como tales estructuras. *A priori,* no existe, pues, razón alguna en contra de la interpretación que hemos avanzado, considerando al tejido intersticial como un producto de degeneración que ha asumido secundariamente el papel de un tejido adiposo en virtud de la abundancia de grasas presentes en la sangre del individuo en vías de desarrollo.

La presencia precoz de substancias grasas en la sangre del embrión hembra puede comprenderse fácilmente si se tiene en cuenta la necesidad de estas substancias para el crecimiento de los óvulos. Como es bien sabido, los óvulos de todas las aves presentan abundante vitelo nutritivo constituído por una elevada proporción de lecitina. Según ha demostrado Riddle ('16), el ovocito de menos de 6 mm. de diámetro contiene vitelo blanco, rico en agua y pobre en substancias grasas; de un modo abrupto comienza a crecer aumentando su radio unos 2 mm. cada veinticuatro horas, de tal modo que al cabo de cinco días un óvulo de las dimensiones mencionadas más arriba puede medir 33 mm. de diámetro. El crecimiento tiene lugar mediante adición de vitelo amarillo pobre en agua, pero muy rico en grasa. ¿De dónde provienen los materiales necesarios para la elaboración de este vitelo? Evidentemente, la sangre los transporta al ovario, cediéndolos a las células del epitelo folicular, encargadas de transformarlos en vitelo amarillo. Teniendo en cuenta que la producción de grasa suficiente para responder a la demanda de los elementos del ovario que han de transformarse en óvulos supone necesariamente una profunda diferencia en el metabolismo de la hembra cuando se compara con el del gallo, no sería de extrañar que esta diferencia se hiciese patente de un modo precoz cuando la formación de vitelo amarillo no ha comenzado todavía. El exceso de grasa en el plasma sanguíneo terminaría por infiltrar aquellos elementos cuya vitalidad disminuída les impide quemarla o transformarla en otros productos nutritivos más necesarios para la economía del organismo en esta fase del desarrollo.

La explicación precedente recibe algún apoyo cuando se consideran las condiciones del ovario de los mamíferos, en los cuales dicho órgano

produce óvulos con escaso vitelo nutritivo. Cuando la degeneración de los cordones medulares ha comenzado no existe exceso de grasa en la sangre y, por consiguiente, la infiltración de las células no se lleva a cabo, por cuya causa desaparecen totalmente, sin dejar rastros de su existencia. En esta clase, según las investigaciones más concienzudas, las células intersticiales provienen del mesenquima, que rellena los espacios entre los cordones medulares.

La segunda objeción que puede oponerse a la hipótesis que considera a las células intersticiales como elementos capaces de producir una secreción interna que inhibe el plumaje del gallo es su formación precoz en estados tempranos del desarrollo y su existencia en gran número cuando el plumaje femenino no ha aparecido todavía. Las células intersticiales del embrión de diez y ocho días y las del adulto no difieren de modo sensible: hemos de admitir, sin embargo, que las primeras, a pesar de poseer numerosas vacuolas, no funcionan, mientras que las del ave que ha alcanzado su completo desarrollo elaboran una secreción capaz de suprimir la aparición del plumaje masculino. ¿Cómo puede explicarse esta contradicción? Evidentemente, tendremos que admitir que las células intersticiales necesitan para desempeñar su cometido una previa maduración funcional, introduciendo una nueva hipótesis, de cuya realidad poseemos escasos datos. O, por el contrario, habremos de admitir que la producción del hormón específico invocado en el caso de dichas células está condicionada por el desarrollo del ovario y los preliminares de la ovulación, que coinciden con la aparición del plumaje propio de la hembra. En este último caso no podremos considerar al tejido intersticial como una entidad independiente, sino más bien como una parte de un complejo de funciones relacionadas con el desarrollo del plumaje de un modo directo o tan sólo secundariamente.

La existencia de células intersticiales de tipo ovárico en el testículo de los gallos de raza Sebright Bantam, en la cual todos los machos presentan plumaje semejante al de las hembras, si bien difieren en los demás caracteres sexuales secundarios, debería considerarse como uno de los más notables progresos en el campo de la endocrinología si dichos elementos estuviesen constantemente asociados con el plumaje de gallina. De nuestras investigaciones sobre este interesante punto se desprende que en la raza Campine pueden existir gallos con plumaje invertido y sin células intersticiales de tipo ovárico. Por otra parte, el estudio de embrio-

nes machos de raza Sebright nos ha demostrado que dichas células se originan en los túbulos seminíferos en vías de degeneración, confirmando de este modo la sospecha de la producción de células intersticiales como resultado de la infiltración grasosa de elementos cuya vitalidad ha disminuído sensiblemente. Por último, la presencia de células intersticiales de tipo ovárico en el testículo de pollos de otras razas, en las cuales no se han encontrado gallos con plumaje de gallina, es una prueba más de que estos elementos están relacionados primariamente con la regresión de los túbulos seminíferos más bien que con una diferenciación progresiva de elementos destinados a la producción de una secreción interna. En otro trabajo, que tenemos en prensa ('22), hemos de ocuparnos de esta importante cuestión con el detenimiento que merece.

Trabajos citados.

1918. Boring (A. M.) y Morgan (T. H.): «Lutear Cells and Hen-feathering» *Journ. Gen. Physiol.*, tomo I.

1917. — y Pearl (R.): «Sex Studies. IX. Interstitial cells in the Reproductive Organs of the Chicken.» *Anat. Rec.*, tomo XIII.

1914. Firket (J.): «Recherches sur l'organogénèse des glandes sexuelles chez les oiseaux.» *Arch. de Biol.*, tomo XXIX.

1920. — «Recherches, etc.» 2.ª parte. *Ibidem*, tomo XXX.

1921. Gierke (E. von): «Störungen des Stoffwechsels.» en L. Aschoff, *Pathologische Anatomie*, 5.ª edic., Jena, tomo I.

1919. Morgan (T. H.): «The Genetic and the Operative Evidence relating to Secondary Sexual Characters» *Carnegie Inst. Wash., Publ.* 285.

1920. — «The endocrine Secretion of Hen-feathered Fowls.» *Endocrinology*, tomo IV

1920. Nonídez (J. F.): «Studies on the Gonads of the Fowl. I. Hematopoietic Processes in the Gonads of Embryos and Mature Birds.» *Amer. Journ. Anat.*, tomo XXIII.

1922. — «Studies, etc. III. The Origin of the Interstitial Cells of Ovarian Type (so-called Lutear Cells) in the Testis of Hen-feathered Cocks.» *Ibid.* (En prensa.

1918. Pearl (R.) y Boring (A. M.): «Sex Studies. X. The Corpus Luteum in the Ovari of the Domestic Fowl.» *Amer. Journ. Anat.*, tomo XXIII.

1916. Riddle (O.): «Studies on the Physiology of Reproduction in Birds. I. The Occurrence and Measurement of a Sudden Change in the Rate of Growth of Avian Ova.» *Amer. Journ. Physiol.*, tomo XLI.

1921. Rössle (R.): «Allgemeine Pathologie der Zelle», en L. Aschoff, *Pathologische Anatomie*. 5.ª edic., Jena, tomo I.

1908. Sonnenbrodt: «Die Wachstumsperiode der Ovocyte des Huhnes.» *Arch. f. mikr. Anat.*, tomo LXXII.

Abstrat.

The present paper is based on a study of developing and adult ovaries. The chief conclusions reached are the following:

I. The interstitial cells (Figs. 1 and 4, *i*; Fig. 2, *A*, *B*) are a constant eature in all the ovaries examined and can be readily distinguished from other cells on account of their much vacuolated cytoplasm and round, deeply staining nucleus. As shown by Firket these cells are modified epithelial elements, arising in the degenerating sexual cords in the medullary zone of the ovary (Fig. 3, *i*). They begin to appear about the twelfth day of incubation, showing the same characteristics as those present in the adult where they form clusters surrounded by a basement membrane and a thin layer of connective tissue cells.

2. Interstitial cells of lymphoid origin (Fig. 2, *C*) homologous with the intertitial cells in the testis, described in a preceding paper, also occur in the ovary. They appear scattered through the stroma and seldom collect in groups around the blood-vessels. They arise, as those in the testis, from small lymphocytes (Fig. 5).

3. The writer has not been able to confirm the presence of the second variety of interstitial cells described by Firket in the embryo of the eighteenth day and suggests that those elements are either interstitial cells of the lymphoid type or hypertrophied connective tissue cells laden with fat droplets.

4. The last section of the paper is devoted to a discussion of the probable physiological meaning of the interstitial cells.

The so-called corpus luteum of the fowl, which according to Pearl and Boring arises from the interstitial cells, is compared with the mammalian corpus luteum. In the latter as a result of processes of differentiation a new morphological unit is formed; the cells of this new structure differ greatly from the interstitial cells and from those in the follicular epithelium, both of which have been regarded as the source of the corpus luteum. In the fowl all the changes leading to the formation of yellow spots in the discharged follicles are essentially degenerative, as shown by the fusion of the cytoplasmic vacuoles and the shrinkage of the nucleus. In the opinion of the writer a corpus luteum does not occur in the fowl.

Morgan's hypothesis on the secretion by the interstitial cells of a hormone which suppresses cock-feathering is discussed. The objections which might be raised against this view are the following: 1. Histologically, at least, it is not possible to demonstrate the existence of a secretion on the part of the cells; their much vacuolated cytoplasm may be the result of fatty infiltration, parts of the medullari cords thus secondarily becoming an adipose tissue whose special features are dependent on the parenchymatous character of the cell. 2. The early appearance of the interstitial cells in the embryo and their full differentiation in the newly hatched chick at a time in which the plumage of the hen is not yet developed. 3. The appearance, not reported yet, in the testis of Sebright embryos of interstitial cells during degeneration of the seminiferous tubules, thus sopporting the idea that their origin is due to fatty infiltration.

It is suggested that the interstitial cells are the remnants of the medullary cords infiltrated with fat at an early stage of development. The decreased vitality of the cells in the degenerating cords may render them unable to dispose of (*i. e.* burn) the fat delivered to the gonad by the blood. This fat persists as an adipose tissue proper of the ovary and is perhaps connected in some way with the growth of the ova.

EINE NEUE FORM VON DYSGENESIE DER PLEXUS CHOROIDEI LATERALES; ALS MORPHOLOG. BASIS DER DEMENTIA PRAECOX (KATATONIE[1])

(BEITRAG ZUR PATHOLOGIE u. PHYSIOLOGIE DER PLEX. CHOROIDEI)

VON

C. v. MONAKOW

AUS DEM HIRNANATOMISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT IN ZÜRICH

Seitdem sich das Interesse für die Lehre von der inneren Sekretion, sowohl seitens der Physiologen als der Pathologen bemächtigt hat und wir die Liquorverhälnisse in weitgehender Weise in die Diagnostik der Nervenkrankheiten mit hineingezogen haben, gewinnen alle die drüsigen und Sekret-führenden Apparate, die zwischen den Blutdrüsen im engeren Sinne und den Lymphdrüsen liegen, und insbesondere diejenigen, die im Zentralorgan untergebracht sind, eine besondere Anziehungskraft, besonders für den Neurologen.

Was wir über das gesamte Kapitel der inneren Sekretion, auch über den Liquor, die Liquorwege, dann über die Beeinflussung des Zentralnervensystems durch die Säfte etc. wissen, trägt, trotz der täglich sich mehrenden an sich ganz interessanten Befunde, noch vielfach fragmentarischen und unsicheren Charakter.

Was uns besonders noch fehlt, das ist eine, wenn auch nur schematische, auf das ganze zentrale Gebiet gerichtete Uebersicht über die physiologische Rolle des Liquors und der Plexus choroidei, namentlich unter Berücksichtigung der übrigen inneren Sekretion resp. des stoffwechsels aber auch der von aussen in den Körper kommenden häufigeren Gifte.

Nachdem es sich aus den Untersuchungen von Zangger, Schläpfer, Sicard und besonders von Goldmann[2] ergeben hat, dass in das Blut in-

[1] *Nach einem im psychiatr. neurol.* Verein in Zürich am 29. Mai 1921 gehaltenen Vortrage.

[2] Goldmann: Beitrag zur Physiol. u. Pathol. der Plexus chor u. der Hirnhäute. (Aus den Abbandl. der Königl. Preuss. Akadem. der Wissenschaften). 1913.

jizierte giftige Farbstoffe (Methylenblau, Trypanblau, etc.) im Gehirn zum grossen Teil von den Plexus choroidei. dem Ependym (Wislocki u. Putman) [1] und bisweilen auch von den Arachnoidalhüllen aufgenommen resp. aufgesogen werden, die Gehirnsubstanz selbst (vor Allem die laterale Wand des Medullarrohrs) aber ungefärbt bleibt oder nur sehr schwach gefärbt wird, lag der Gedanke nahe, dass wir in den Plexus choroidei eine Art protektiver Membran (Zangger) besitzen.

Die genannten Resultate, sowie die durch neue Versuche (L. Stern) [2] gefestigte Tatsache, dass zahlreiche Gifte in das Parenchym des Gehirns erst dann eindringen und ihre deletäre Wirkung ausüben, wenn sie das Membranenwerk der Plexus chor. und die Ependymwand passiert haben, liess in mir den Gedanken reifen, dass ein Schutz- und Abwehrapparat, wie ich ihn in den Plexus choroidei erblicke, und mit diesem der Liquor cerebrospinalis, sicher eine wichtige regulierende Rolle im ganzen nervösen Haushalt, bis zu den hochwertigsten physiologischen und biologischen kortikalen Leistungen (Psyche) zu spielen habe und dass nutritive, pathologische und entwickelungsgeschitliche Störungen in den Plexus choroidei (sowohl in den Hemisphären—als in den Rautenplexus) zu schweren funktionellen Schädigungen der zentralen Innervation führen müssen.

Der Gedanke lag nahe, dass während mechanische Störungen resp. Kontinuitätsunterbrechungen (Lückenbildung innerhalb des cerebrospinalen Nervensystems, gleichgültig ob traunatischer oder vaskulärer resp. compressiver Natur) vorwiegend den rhytmischen (chronogenen) Gang der unzähligen Mechanismen im cerebrospinalen Apparat, im eigentlichen *Instrument für die Execution* der nervösen Leistungen, schädlich beeinflussen, resp. ihn umwerfen, desorganisieren, partiell zum Stillstand bringen würden—bis zur zeitlichen und örtlichen Desorientierung, der Apraxie, Aphasie, Agnosie, ja bis zur Kausalität (Psyche) hinauf--, die gewebliche oder auch biochemische (pharmakologische) Schadigung der *Plexus choroidei*, sowie der Ependymwand dagegen (ein Seitenstück zur mit Blutgefässen aufs reichste ausgestatteten Hirnoberfläche), sich durch Störungen im *Gebiete der von der Säftezuleitung* und besonders von den *inneren Sekreten* abhängigen *Welt der Gefühle und Instinkte* manifestieren müsse.

[1] Wislocki u. Putman. *Amer. Journ. of Anat.* Bd. 29. 1921.

[2] Schweiz: *Arch. für Psych. u. Neurologie.* 1921.

Es war daher ziemlich folgerichtig weiter anzunehmen, dass wenigstens bei der Neurose und auch bei gewissen Formen von Psychose, bei denen das *instinktive* Leben erfahrungsgemäss stets aus dem Gleichgewicht gebracht wird, mit anderen Worten, dass auch bei den eigentlichen Gemüts- und Charakterstörungen, vor Allem bei der Schizophrenie, event. neben strukturellen Veränderungen im Kortex, irgend etwas im grossen regulatorischen Apparate der Plexus choroid. und des Gliaschirms (nach Achúcarro innersekretor. Organ) nicht in Ordnung sein müsse.

Nachdem ich nun auch noch durch eigene [1] und fremde Untersuchungen am meschlichen Foetalhirn und auch durch vgl.-anatomische und experimentell teratologische Studien belehrt worden war, dass die Plexus chorodei, neben den Blutdrüsen zu den am frühesten sich differenzierenden Organen gehören, dass sie bei dem Wachstum und der feineren Ausgestaltung der Tektogenese in den ersten Differenzierungsstadien des Med. rohrs lebhaft mitwirken, indem sie von ihrem eigenen Material Stoffe und Partikelchen (Kolloide, Lipoide Glykogen; Goldmann) an das Medullarrohr abgeben und so eine Art »Ammendienste» leisten—lag die Annahme nicht fern, dass bei Erkrankungen auch des Erwachsenen resp. bei der Psychose und speziell bei der Schizophrenie der Hirnsubstanz und besonders den kortikalen Strukturen wichtige stoffliche Elemente (event. in Kolloidalform) vorenthalten und schädliche (event. nicht entgiftete) zugeführt würden.

Ich sah mich daher veranlasst, die genannten Gewebsteile zunächst bei Patienten mit offenkundigen schizophrenen Symptomen histologisch zu untersuchen und so, ausser den degenerativen Veränderungen im Kortex, eine neue pathol. anatomische Basis für das Zustandekommen der Psychosen aufzuspüren.

Ich legte, um eine gewisse Kontrolle zu haben, drei Serien von Untersuchungsobjekten an:

a) *normale* Serien von jugendlichen und erwachsenen Individuen, die an akuten inneren oder chirurgischen Krankheiten gestorben waren.

b) von Patienten mit manifesten *organischen* Hirnkrankheiten (Tumoren, vaskuläre Herde), mit und ohne geistige Störung, und

c) von Gehirnen Schizophrener. (Patienten verschiedenen Alters und an verchiedenen Unterformen der Dem. praec. Leidende.)

[1] Schweiz: *Arch. für Psych. u. Neurol.* 1920. Auch C. v. Monakow u. S. Kitabayashi ibid.

Ehe ich zu den zum grossen Teil mit Kitabayashi a. a. O. gemeinsam unternommenen Untersuchungen und vor Allem zu meiner neuen Beobachtung übergehe, möchte ich noch etwas ausführlicher über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse über die Anatomie, Entwicke lungsgeschichte, Physiologie und Pathologie der Plexus chor. und des Liquor berichten [1].

I.—Anatomie und Entwickelungsgeschichte.

Festgestellte Tatsache ist es heute, das die Plexus choroidei (bes. d. Rautenplexus) sich als früheste Bildung an zwei distinkten Stellen der Hirnbläschen (bei 1 - 1 $^1/_2$ cm langen menschl. Embryonen) an den Seitenteilen des Rautenhirns und an der medialen Hemisphärenwand als früheste zarte Faltungen der Ependymschicht etablieren und von dort aus exeetrisch ihre das Wachstum der Wand des Medullarrohres fördende Wirkung ausüben.

a) Die *Hemisphärenplexus* treten an der caudalen Partie des primaren Vorder hirns auf und erstrecken sich beim reifen Individuum frontalwärts bis zum For. Monroi, sie sind geheftet an die Stria cornea und an den dorsalen Rand der Fimbria resp. Ammonshorn. Mit der Fimbria sind sie zum Teil verwachsen (Umschlagstelle der med. Hemisphärenwand), sonst aber tauchen sie, frei flatternd in die Seitenventrikel resp. in dritten Ventrikel, derart, dass die Zotten das Ependym berühren ohne mit diesem zu verschmelzen. Beim Erwachsenen füllen sie unter normalen Verhältnissen die schmalen Seitenventrikel aus, basalwärts bis zur Amygdala. Am Rande des III. Ventrikel finden sie sich zum Teil geheftet an die Glandula pineal. und an das Gangl. Habenulae. Der Aqu. Silvii ist von ihnen frei. Sie sind somit im Zwischen- und Grosshirn gelagert, an der Oberfläche jener Gebiete (diese zart bedeckend und sie mit Säften versorgend), bes. dort wo u. a auch die viscerale Sensibiiität eine reiche Representation besitzt.

b) in der *Rautengrube*, wo sie mit unansehnlichen Fortsätzen gegen den Vermis inf. sich hauptsächlich in den Uebergangsebenen des Corp. restif. in das Cerebellum ansiedeln, mit einer medialen und einer lateralen Portion (med. und lat. Rautenplexus), von letzterer Partie aus als mit Ependym bedeckte extraventrikulären Beutelchen, die sich unter dem X. und IX. N. gegen die Flocke, vom Vel. med. post. an verbreiten. Die kaudale Ansatzselle bildet das Ggl. commissurale. Der Zentralkanal ist frei von Zotten, ebenso das Vorderhorn des Seitenventrikels resp. der Striatumkopf. (Nucl. caudat.)

[1] Vgl. die Arbeiten von Häckel, Luschka, A. Key und Retzius, Obersteiner, Immamura, Askanazy, Vonwiller, H. Zangger, Sicard, Schlapfer, Meizerat, Cathelin, Stern und Rothlin, Goldmann, Mott und Halliburton, Schläpfer, Goodsmit, Bouffier, Kafka, Winkler, Wislocki und Putnam, Marburg, Sató, A. E. Taft u. A.

Das Luschkasche Loch und das Foramen Magendie sind Durchtrittsstellen für die Gefässe; eine freie Kommunikation zwischen den Ventrikelhöhlen und den Subarachnoidalräumen, sowie den grossen Cysternen existiert nach meinen entwickelungsgeschichtlichen Studien an menschl. Foeten nicht.

Was die grossen Behälter der Cerebrospinalflüssigkeit anbetrifft, so stehen sich gegenüber: *a*) die geschilderten Hirnkammern, welche unter normalen Verhältnissen nur wenig Liquor enthalten und *b*) die Subarachnoidealspalten, besonders des Kortex, sowie die bereits erwähnten grossen basalen Zysternen. Die soeben genannten Liquorbehälter kommunizieren nicht mit einander durch grössere Spalträume, sondern es existieren überall sogen. derbe *glio-ependymäre Liquorscheiden* zwischen dem ektodermalen und dem mesodermalen Gebiet eingeschoben. In der lateralen Partie findet sich nur die *arterielle* Versorgung durch die Pia und die Arachnoidea. In der *med. Partie* der Liquorscheide zeigt sich für die im Ventrikel eingesperrte Flüssigkeit eine freie Passage auf dem Wege durch die Ostien des Ependyms und Subependyms, von wo aus, unter Vermittlung *unzähliger kleinster Spalten*, der Liquor in den Markkörper und schliesslich in die Hirnrinde (bis zum Randschleier) gelangt.

Die meisten Autoren nehmen eine *vom vaskulären* Kreislauf, *unabhängige* Stromrichtung der Ventrikelflüssigkeit an, vom Ventrikel zu den Subarachnoidalräumen via *Markmantel*, wo überall zwischen den mesodermalen Apparat und dem Liquorapparat eine *Barrière* besteht. Als Vermittler zwischen Liquor und Parenchym dient, wie bereits angedeutet wurde, das Ependym und der Gliaschirm. Doch ist das vorläufig nur eine Arbeits hypothese.

Was die Plexus- und die Telazotten anbetrifft (in den Seitenventrikeln, dem dritten Ventrikel und im Rautenhirn), so haben sie eigene kräftige Arterien (wohl Endarterien in ausreichender Zahl). Die Zottenzellen sind Abkömmlinge der Ependymzellen (Keimzellen), die bei der Differenzierung eine histol. Umwandlung erfahren. Der histologische Bau der Zotten stellt traubenförmige Schläuche und Kuppen dar. Bei alten Individuen und in Fällen von organischer Herdläsion finden sich die Zotten verdickt, derb; die Schläuche zeigen häufig hyaline Degeneration, in den Kuppen sind oft konzentrisch geschichtete Kalkmassen und amorphe lipoide Klumpen zu finden. Die Arachnoidea umscheidet bekanntlich den Opticus und den Octavus. Zwischen den Arachnoidalräumen, den Lamina cribrosa, sowie der Nasenschleimhaut bestehen kommunizierende Spalten.

Die Plexus choroidei liefern die cerebrospinale Flüssigkeit. Diese ist chrystalhell, enthält meist Salze (Na Cl 7,33 %) und nur Spuren von Albumin, etwas Zucker resp. Glykogen, in Spuren auch noch unbekannte Fermente, (Mestresat [1]). Ihre chemische Zusammensetzung ist eine dem Humor aqueus ähnliche, auch hat sie baktericide Eigenschaften. Zwischen der chemischen Zusammensetzung des Liquors in den Subarachnoidalräumen einerseits, in den verschiedenen Ventrikeln andererseits ist unter normalen Verhältnissen eine merkliche Differenz bis jetzt noch nicht nachgewiesen worden.

Die cerebrospinale Flüssigkeit, ihre Verbretungswege, ihre Ansammlung und Zirkulation in der Gehirnsubstanz. Die Plexus choroidei (sowohl die Hemisphären-als, die Zwischenhirn die Rautenplexus) zeigen, wie wir bereits angedeutet haben, bei *gesunden* jugendlichen Menschen gleichmässig traubenförmige Anordnung der Zotten (vgl. Fig. 3. S. 19). Strukturveränderungen irgend welcher Art (hyaline Degeneration, Sklerose, Zystenbildung, etc.) finden sich hier nicht vor, die Zotten sind zart und gleichen vollständig denjenigen gesunder niederer Säugetiere (vgl. auch Kitabayashi). Sie liegen der Ependymwand dicht an. Die Ventrikel sind unter normalen Verhältnissen ganz eng. Andersb eim Erwachsenen und bei *älteren* Individuen. Da finden sich örtliche pathologische Veränderungen (schon von Luschka und Häckel verzeichnet) keineswegs selten. Hier ist nun, wenigstens nach Studien am Leichenmaterial, das den Krankenhäusern entnommen ist, zu berücksichtigen, dass ja die meisten Menschen an mehr oder weniger schweren und vielfach chronischen Krankheiten sterben und dass es (event. intermittierend) und besonders gegen Schluss des Lebens zu Hirnerscheinungen, resp. psychischen Erscheinungen kommt, auf die allerdings öfters nicht besonders geachtet wurde. Die Plexus chor. von *ganz gesunden* Menschen, die z. B. durch Trauma rasch zu Grunde gegangen sind, kommen selten in die Hände von Neurologen, und sind bisher in nur spärlicher Zahl studiert worden.

Wie die verschiedenen Choroidalzotten (Hemisphären- und Rauten-

[1] Mestresat: *Chimie normale et pathologique du Liqu. céphal. rachidien, etc. Titres et traveaux scientifiques.* Paris. Masson C.°, 1920, fand in 1000 cm. cerebrospinal. Flüssigkeit:

Wasser 996,7, fixe Stoffe-10,9, Asche-8,0 (organ. Substancen 2,0. Albumin 0,25). Harnstoff Spuren (0,125), Na Cl. 7,33. Fermente konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

plexus) eines geistig *ganz gesunden* Erwachsenen (und vollends intra vitam) histologisch beschaffen sein müssen, das ist uns noch nicht näher bekannt. Nach dem was ich bis jetzt an einigen chirurgischen Fällen beobachten konnte, ist das histologische Bild beim *gesunden* Erwachsenen von demjenigen der Kinder *nicht* nennenswert verschieden (beim Erwachsenen etwas mehr Bindegewebe und kräftigere Gefässe).

2.—Pathologisches.

Wie sich nun die Plexus bei Hirnkranken und vor Allem bei Individuen, die intra vitam geistige Störungen dargeboten haben, im Vergleich zu den bei relativ Gesunden resp. im rüstigen Alter Gestorbenen verhalten, darüber haben Kitabayashi und ich an einem stattlichen Material [1]. Aufschluss zu gewinnen gesucht. Wir gruppierten das anatomische Material nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Verhalten der Plexus bei älteren Individuen oder solchen, die an schweren Erkrankungen innerer Organe (Herz-Nieren-und Leberkrank-

[1] Das von mir zum grossen Teile mit Kitabayashi studierte Material von Menschen umfasst:

1). Sog. normale Fälle, vor Allem die Plexus bei *Kindern* von 1-10 Jahren, und an akuten chirurgischen Erkrankungen verstorbenen jungeren Erwachsenen	5 Fälle
2). Die Plexus bei *älteren*, nicht geisteskranken Individuen ohne Herdläsion	2 —
3). Plexus bei älteren Individuen mit arteriosklerotischen Herden, Blutungen (S. J. vgl.)	5 —
Der Gruppe 4) angehörende Plexus (Psychosen)	2 —
— — 5) — — —	15 —
— — 6) — — —	3 —
— — 7) — — —	8 —
— — 8) — — —	3 —
	43 Fälle

Die Plexus chor wurden mitsamt der Ventrikelwand (Blöcke von allen Hirnkammern) excidiert und nach Fixierung mit Alkohol serienweise geschnitten mit Eosin Hämatoxylin, Thionin, Toluidinblau etc. gefärbt. Näheres vgl. die Arbeit von Kitabayashi.

heiten, etc.) litten und wo intra vitam ausgesprochene geistige Störungen nur temporär (längere Desorientierung, soporöse Zustände) unter bestimmten Voraussetzungen auftraten.

2. Plexusveränderungen bei Herdkranken (Herde vaskulären oder traumatischen Ursprungs, Tumoren), wo die Individuen:

a) neben der Grundaffektion (Arteriosklerose, Tumor) noch an einer Neurose oder an ausgesprochener Psychose gelitten haben (Defiziterscheinungen).

b) wo der psychische Zustand der Pat. intra vitam zweifelhaft war, resp. wo nähere Angaben fehlten.

3. Verhalten der Plexus und der Ependymauskleidung bei mehr diffusen Oberflächenerkrankungen (Meningitis, Sklerose, progr. Paralyse, senile Hirnatrophie), d. h. bei Krankheiten, die wohl ausnahmslos mit geistiger Verblödung resp. Schwäche verbunden sind.

4. Zustand der Plexus bei selbst mikroskopisch *nicht nennenswerten* (primären) *Veränderungen im Kortex* in Fällen, wo in Zusammenhang mit inneren Erkrankungen (Nierenschrumpfung, Urämie, Diabetes, etc.) während kürzerer oder längerer Zeit manifeste *aphasische, asemische, agnostische* Zustände oder Delirien, komatöse Zustände und dgl. zu beobachten waren.

5. Verhalten der Plexus bei *körperlich gesunden*, aber geistig (im Sinne einer offenkundigen Psychose) gestörten Individuen, also z. B. bei manisch-depressivem Irresein, bei der Schizophrenie resp. Hebephrenie, oder auch bei schweren chronischen Neurosen (Hysterie). Hier müssen ruhige Stadien und Stadien mit Aufregung (Expansion, Angst) auseinander gehalten werden.

6. Die Plexus bei Taubstummen, bei Patienten mit Erkrankungen des inneren Ohrs, bei peripher Blinden, mit und ohne geistiger Störung.

7. Zustand der Plexus in Fällen von *kombinierten* Erkrankungen z. B. von Herdlaesionen (Tumor, Erweichung, Encephalitis, etc.), verbunden mit länger währenden Delirien, Desorientierung, geistiger Schwäche, Wahnideen, Aufregungszuständen, etc.

8. Die Plexus bei akuten infektiösen Krankheiten.

Zur Einführung in die verschiedenen Kategorien von Plexuserkrankungen beim Menschen, über die ich nähere Beobachtungen anzustellen Gelegenheit hatte, möchte ich von einigen *experimentellen* Untersu-

chungsergebnissen an am Kortex exzidierten Tieren und an einigen Fällen inokulierter Encephalitis (Hund, Makakus, Kaninchen) ausgehen.

Ich studierte zunächst an Serienschnitten Gehirne von erwachsenen Tieren, denen meist einige Monate vor dem Tode Teile der Regio centralis, der Reg. calcarina etc., abgetragen worden waren. Die *Hemisphärenplexus* boten auf der *Läsionsseite* bei allen Versuchstieren ausgesprochene Veränderungen dar (die Plexus der anderen Seite blieben frei). Die Zotten waren hypertrophisch, die Drüsenzellenreihen aufgequollen, enthielten viel Bindegewebe (Verdickung auch der Gefässe Erweiterung der perivaskulären Räume). Die Zottenzellen verrieten schwere Veränderungen am Kern (Abwanderung nach der Peripherie, Atrophie und Blähung des Zellprotoplasmas [1]). Auch zystöse Bildungen fanden sich in den Zotten vor.

In zwei zu anderen Zwecken *experimentell erzeugten Encephalitiden* beim Kaninchen beobachtete ich neben zerstreuten Herden besonders in der Oblongata und im Mittelhirn, aber auch—in geringem Umfange—im Grosshirn, unverkennbare pathologische Veränderungen auch an den Zotten, die einen von dem am Kortex exzidierten Tieren völlig verschiedenen Charakter trugen. Ergriffen waren hier insbesondere die Rautenplexus. Die pathologischen Veränderungen bestanden in starker Vacuolenbildung in den Zottenzellen, umfangreiche Zystenbildung in den Zotten, verbunden mit Atrophie resp. Umgestaltung der Drüsenzellen an den entsprechenden Stellen, Hyperämie, dann Auftreten von zellreichem Exudat, Erweiterung der Ventrikel, starke Wucherung des Ependyms und Zerklüftung im subependymalen Gewebe (also Veränderungen wie sie Kitabayashi und ich in einzelnen Fällen von akuter Schizophrenie gefunden haben).

Was wurde bis jetzt pathol.-anatomisch überhaupt an den Plexus choroidei gefunden bei den verschiedenen Krankheiten? und speziell: welche Veränderungen konnte man bisher am Gehirne *Geisteskranker* wahrnehmen?

Wir hatten schon früher betont (in Uebereinstimmung mit älterem

[1] Die Zotten zeigten eine 2-3 fache Volumenzunahme im Vergleich zur nicht operierten Seite, auch war der Seitenventrikel auf der operierten Seite ziemlich stark erweitert und das Ependym verdickt. Nähere histologische Details werden später folgen. M. Minkowski konnte diese Befunde an den von ihm am Kortex operierten Makaken bestätigen.

Autoren wie z. B. Häckel, Luschka, dann Askanazi, Obersteiner u. a.), dass *ganz* normale anatomische Verhältnisse in den Plexus chor. an Leichen von natürlichen Todes Gestorbenen selten anzutreffen sind. Annähernd normale Bilder beobachtet man indessen an den Plexus junger Individuen, die an akuten Krankheiten rasch gestorben oder schweren chirurgischen Laesionen erlegen sind. Je älter das Individuum ist, je mehr arteriosklerotische Veränderungen auch an den Körperarterien (Herzkranke, Nierenkranke, Alkoholkranke) des Patienten sich finden, um so stärker treten die pathologischen Veränderungen, besonders solche *mesodermaler* Natur in den Plexus hervor. Solche bestehen in Aufquellung, event. Oedem der Zotten, in starker Vermehrung des perivaskulären Bindegewebes, Zystenbildung (grosse und kleine Zysten), dann in hyaliner Degeneration der Zottenköpfe und -schläuche, in Ansammlung von amorphen «lipoiden» Massen, Kalkkonkrementen verschiedenen Umfanges innerhalb der Zotten, in degenerativen Veränderungen an den Drüsenzellen (bis zu den Terminalstadien), in Ablösung ganzer Zottenreihen vom Gefässbaum, etc. Diese Gewebsstörungen sind bei Nichtgeisteskranken gering u. meist *örtlich* begrenzt; d. h. daneben trifft man gewöhnlich noch in ansehnlicher Zahl ganz normale Zotten. Die pallisadenförmig angeordneten Ependymzellen der Ventrikelwand erscheinen in solchen Fällen selten unterbrochen, doch sind die Ventrikel meist etwas erweitert. Hin und wieder findet sich überreichliche Zelldesquamation und auch im subependymalen Raum sind amyloide Schollen da und dort anzutreffen.

Wie weit ein Individuum solche partielle und zerstreut liegende Veränderungen an den Zotten und an der Ventrikelwand erträgt, ohne schwerere Funktionsstörungen zu zeigen (z. B. temporäre Desorientierung, intermittierend auftretende Aufregungszustände) ist schwer zu sagen. Bei der starken Verbreitung der oben kurz skizzierten Veränderungen (wenigstens in mässigem Umfange) im Endstadium bei allen möglichen chronischen Erkrankungen, muss man in der Deutung vorsichtig sein. Im Wesentlichen handelt es sich wohl um Einschränkung der sezernierenden oder filtrierenden Fläche der Plexus ch. resp. event. übermässige Liquorretention und um angemessene anatomische Kompensationserscheinungen. Auf der anderen Seite darf man nicht vergessen, dass gelegentlich auch ein strukturell nicht nennenswert verändertes Organ oder Zellengruppe keineswegs fehlerfrei zu arbeiten braucht.

Kitabayashis und meine Untersuchungen waren darauf gerichtet, zu

prüfen, ob nicht bei schwerer Geistesstörung jenes öfters an allen möglichen Leichen beobachtete Mass pathol. Veränderungen in den Plexus chor. merklich überschritten wird, ob hier besonders charakteristische und konstante Veränderungen anzutreffen sind und solche, die bei geistig nichtgestörten Patienten fehlen. Ganz scharfe unterscheidende Merkmale wurden an unserem Material nicht gefunden. Es handelte sich bes. in organischen Fällen häufig nur um eine quantitative Differenz. Immerhin muss betont werden, dass bei schweren geistigen Erkrankungen die Plexus nicht nur örtlich und in zerstreuten Herden, sondern in ihrer ganzen Ausdehnung ergriffen waren.

Nach unseren Untersuchungen liessen sich schematisch mit Rücksicht auf die histologischen Bilder zwei Hauptgruppen unterscheiden: *a*) vorwiegend vaskuläre (mesodermale) Veränderungen und *b*) parenchymatöse, sich auf das ganze Plexusgebiet und insbesondere auf die Zottenzellen, das Ependym, resp. den Gliaschirm sich verbreitende Störungen beobachten. Die erste Form schien uns vorwiegend bei *organischen* Geistesstörungen (Herdlaesionen, Encephalitis, Hirnschrumpfung, etc.) aufzutreten. Es handelte sich da mehr um Einschränkung der Sekretions- resp. Arbeitsfläche der Plexus. Die zweite Form zeigte allem Anschein nach weit grössere Abwechslungen der histologischen Bilder; die Zellveränderungen sind hier polymorph und lassen, je nach Dauer und Ablauf der Krankheit, bald mehr akute, subakute, bald progressive Strukturalterationen und auch chem. Reaktionen erkennen.

Hier sind nun folgende Details zu berücksientigen:

a) Massenaptrophie der Plexus, Züge atrophischer Zellenreihen, nicht selten blutig injiziert.

b) Zusammengeballte und abgeschnürte Zotten.

c) Ueberwucherung, Desquamation von Zottenzellen.

d) Amyloide, lipoide Schollen in grosser Menge.

e) Die Zottenzellen sind oft abgeflacht, ungleich, gedehnt, reihen sich irregulär kettenformig aneinander, bergen amorphe Massen in sich.

f) Reiche Extravasate und reicher Gefässinhalt. *Thrombenbildung.*

g) Zellenreiche Exsudate zwischen den Zotten und in der Ependymwand.

h) Amöboide Fortsätze an abgeschnürten Zottenzellen.

i) Wucherungen und Zerfall an den Ependymzellen, Zerklüftung und Wucherung im subependymalen Gewebe; Emigration desquamierter

Zellen durch die von Ependymzellen befreite Hirnwand ins Parenchym. Derartige und ähnliche Veränderungen fanden sich besonders bei erwachsenen Schizophrenen.

3.—Beobachtung I.

Eine besondere Form von Strukturveränderung an den Plexus und an der Ventrikelauskleidung, und zwar ausschliesslich an den Seitenventrikelplexus und den Plexus resp. den Telae des III. Ventrikels, beobachtete ich kürzlich in einem Falle von schwerster Dementia. präcox eines jungen Mannes (katatone Form). Es handelte sich um degenerative Veränderungen en masse auf Basis einer symmetrischen *Hypoplasie der Plexus und der Seitenventrikel* [1].

Krankengeschichte.

Alfred Bied. geb. 1896, gest. 1921. Pat. ist erblich schwer belastet (Vater und Grossmutter mütterlicher Seite waren Jahre lang geisteskrank und die Mutter des Pat. litt an chron. Encephalitis). Als Knabe ziemlich «normal» lernte aber erst im *vierten Lebensjahre* gehen und sprechen. In der Schule kam er leidlich mit, besuchte sogar, wenn auch nicht bis zum Schluss, die Sekundarschule. Im Jahre 1916 (im 20 ten Lebensjahre) langsamer Beginn der Geistesstörung, sofort mit *katatonen Symptomen:* Stimmen, Verfolgungsideen, etc.; doch trat allmählich Remission ein. Im J. 1917 neuer Schub: katatoner Stupor, Negativismus, Mutacismus, Grimassieren, exzessive Masturbation, Unreinlichkeit, Verfolgungsideen, Ausrufe: «jetzt haben sie ein Gift», «die Familie Sch. verfolgt mich», «ich habe den Geist eingedämmt», etc. Im J. 1918 bestand während 6 Monate katatoner Stupor, dann trat Remission ein. Im J. 1919 fast ununterbrochen katatoner Stupor. Nach der Aufnahme ins Burghölzli (1920) wurde nach vorübergehender leichter Remission folgendes klinische Bild, das mit geringen Unterbrechungen bis zum Tode andauerte, registriert: Blödes Gesicht, Prognathie, «grönt unverständliche Worte vor sich hin, reagiert auf keine Anreden, Mund halb offen, ist steif wie ein Stock (katatonische Starre), etc.» Erwacht hin und wieder plötzlich aus dem Stupor, isst dann spontan und ziemlich manierlich, legt nach dem Essen die Serviette richtig zusammen (!). Im katatonen Stupor ist er negativistisch, mutaztistisch; grimassiert. In den Zwischenzeiten geht er stereotype Bewegungen ausführend, maniriert hin und her, bleibt aber völlig unzugänglich. Die üblich untersuchten Reflexe

[1] Dieser Fall stammt wiederum aus der Heilanstalt Burghölzli und wurde uns zu feinerem Studium freundichst überwiesen, wofür ich Herrn Kollegen Bleuler hier besten Dank ausspreche.

(Pupillenspiel, Sohlen-, Patellarreflexe, etc.) normal; Augenbewegungen Koordination, Lokomotion, etc., frei. Ziemlich grosses Struma.—Tod an tuberkuloser Peritonitis. *Hirnbefund makroskopisch:* Alte pachymengitische Auflagerungen; Hydrocephalus ext. chron.; mässigen Grades. Keine nennenswerten Windungsanomalien. Gehirnsubstanz von guter Consistenz. Hirngewicht nicht stärker reduziert.

Der Hirnstamm wurde einschliesslich des Ventrikeldaches und des Balkens resp. Fornix herausgeschnitten, derart dass Ventrikel, Plexus chor. und Ependym ungeschädigt blieben, in absol. Alkohol fixiert und in eine ununterbrochene

Fig. 1.—Frontalschnitt durch den r. Seitenventrikel, normal. ca 20 fache Vergrösserung.

Schnittserie zerlegt. Färbung mit Hämtoxylin-Eosin, sowie mit Toloidinblau. Von der Rinde wurden von mehreren Stellen Blöcke herausgeschnitten und gesondert an Serienschnitten studiert.

Kortex. In den oberen Schichten (2te. Frontalwindung), in der 1.-3. Schicht von Brodmann und besonders in der oberen, granularen Schicht finden sich, in irregulärer Weise zerstreut, schwere degenerative Veränderungen an den Nervenzellen (kleine Elemente und Pyramidenzellen), in den tieferen Schichten sind häufig auch an den mittleren und grösseren Pyramidenzellen Blähungen des Protoplasmas und alle möglichen Stufen der Chromatolyse resp. der Degeneration wahrzunehmen. Gliawucherung. Die Blutgefässe nicht nennenswert verändert. Keine herdartig ausgebreiteten Degenerationen. Einzelne Rindenpartien (z. B. Zentralwindungen) lassen aber auch in den oberen Schichten schwere Strukturveränderungen nicht erkennen. In der Pia da und dort etwas erweiterte Gefässe (Venen) und mässige Verdickung lezterer.

Plexus choroidei der Hemisphären (Seitenventrikel, III. Ventrikel, Ependymwand, Balken, Thalamuskerne). Auf das Studium dieser Hirnpartie wurde besonders Gewicht gelegt und ausgedehnte Vergleiche mit entsprechenden Präparaten von normalen, jugendlichen und erwachsenen Individuen, auch mit Präparaten von anderen Hirnkranken vorgenommen.

Was an den Schnittserien (hintere Hälfte des Zwischenhirngebietes) sofort auffällt, das ist die relative *Kleinheit des Balkens*, auch des Fornix (Fimbria), sowie die *Hypoplasie der Seitenventrikel* (Fig. 2). Diese stellen winzig schmale Spalten dar, die von *rudimentaren Plexus choroid. ausgefüllt* werden. Letztere lassen sich mit unbe-

Fig. 2.—Frontalschnitt durch den r. Seitenventrikel bei Bied. Vergrösserung wie in Fig. 1. Hypoplasie.

waffnetem Auge nur schwer erkennen. Sie sind dorsal von dem etwas verdickten (mehrschichtigen) Ependym des Balkens bedeckt. Die ventrale Partie der atrophischen Hemisphärenplexus sind mit dem *Ependym und Subependym* (bis in das Thal. grau hinein) verlötet, d. h. sie gehen ohne scharfe Demarkation in das Thalamusparenchym resp. dar Balkengewele (Fig. 4) über. Mit anderen Worten die Differenzierung und Abschnürung der Zotten von der Ependymschicht des Medullarrohres ist teils ausgeblieben, teils hat sie sich nur mangelhaft vollzogen (vgl. Figg. 1-4), da und dort unter Bildung heterotaktischer Inseln.

Die Plexuszellen sind samt und sonders auffallend klein, stark atrophisch resp. degeneriert, ganze Zottenzüge sind verschmälert, bilden kompakte Züge, innerhalb der Zotten findet sich viel Bindegewebe. Da und dort erkennt man in der Ependymwand (resp. im subependymalen Gewebe) verirrte atrophische Plexusinseln. Kein merkliches zelliges Infiltrat im Ventrikelinnern.

Ueber die reduzierten Grössenverhältnisse und die Strukturveränderungen

orientieren uns im groben am besten die Photographien (Figg. 1-4), je zwei (Fig. 2 u. 4) vom pathologischen Objekt und zwei (Fig. 1 u. 3) von einem 11 monatigen Kinde, bei dem an genau entsprechender Partie des Ventrikelgebietes ein Ausschnitt aus den Schnittpräparaten reproduziert wurde. Die Ependymwand der Ventrikel ist an den Stellen, wo sie von den Zotten sich differenziert hat, verdickt und mehrschichtig (Wucherung kleiner Ependymzellen, die im subependymalen Gewebe die Form von Rundzellen tragen).

Die Rautenplexus (sowohl die medialen als die lateralen) zeigen gleichfalls eine unverkennbare Volumenreduktion, sie sind aber von den umgebenden eingestülp-

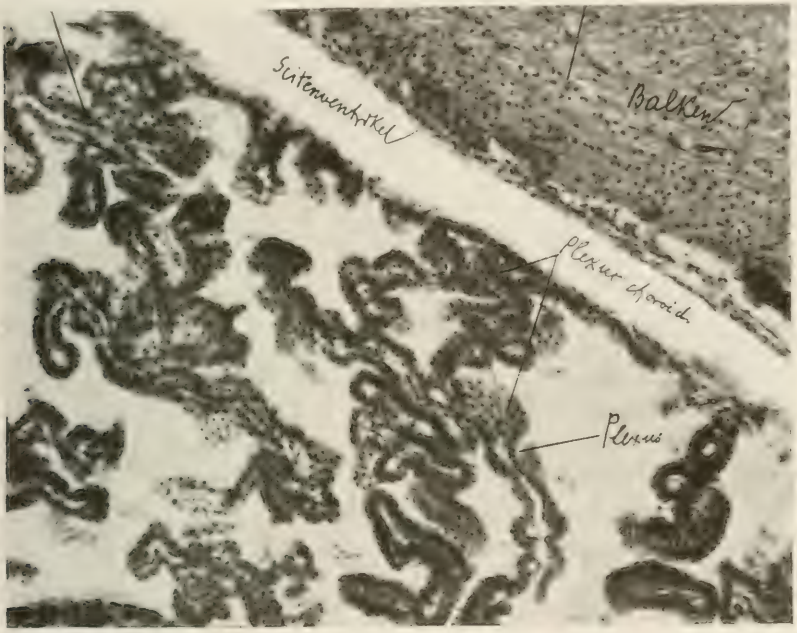


Fig. 3.—Dasselbe Praeparat wie in Fig. 4 (normal) ca 100 fache Vergrösserung.

ten gut abgegrenzt, räumlich auch etwas getrennt, doch lassen sie atrophische Plexuszellen nur selten erkennen; die histologischen Bilder weichen nicht wesentlich von denen bei normalen Individuen gleichen Alters ab.

Ich trete hier auf weitere Details der mikroskopischen Untersuchung heute nicht näher ein, da es mir im Wesentlichen darauf ankommt, die Bildungsanomalie in den seitlichen Ventrikeln, am Ependym und ganz besonders an den Plexus choroid. (verbunden mit später auftretenden atrophischen resp. degenerativen Prozessen), die das Bild einer *eigentlichen Mikroplexie* darbieten, gekennt-zeichnet zu haben. Auf diesen Fall, der ein *Seitenstück in der Litteratur meines Wissens nicht besitzt*, resp. auf andere histologische und klinische Einzelheiten des Falles werde ich später und an einem anderen Orte näher zurückkommen.

Das Zusammentreffen des in vorstehender Krankengeschichte kurz skizzierten Bildes schwerster, im Jugendalter begonnener Katatonie (hebephrene mit katatonem Stupor verbundene Form der Dem. präcox) bei einem erblich schwer belasteten Individuum mit einem markanten Bildungsfehler resp. Hypoplasie der Hemisphärenplexus und der Seitenventrikel, ist nach den früheren Untersuchungen von Kitabayashi und mir sicher kein zufälliges. Allerdings fanden sich beim Pat. auch noch

Fig. 4.—Dasselbe Praeparat wie in Fig. 2 (Bied) Vergrösserung wie in Fig. 3.

schwere histologische Veränderungen an vielen Kortexstellen, Veränderungen, wie sie auch von Nissl u. A. ziemlich regelmässig bei Schizophrenen beobachtet wurden. Diese degenerativen Veränderungen waren aber nicht ausgedehnt genug, um die Intensität des geistigen Verfalls und vor Allem des Stupors, der Starre, des Mutazismus, etc., befriedigend zu erklären, ganz abgesehen von dem Umstande, dass letztere klin. Erscheinungen bis zuletzt schwankten. Uebrigens ist es bekannt, dass selbst ganz schwere Strukturveränderungen im Kortex (z. B. bei der progressiven Paralyse, diffusen Sklerose, etc.), nicht notwendig zu katatonen Symptomen führen müssen. Erfahrungsgemäss haben gröbere Gewebsve-

ränderungen im Kortex (z. B. bei seniler Demenz) vorwiegend Innervationsstörungen (und zwar «Lückensymptome», wie z. B. Störungen der Reflexe, der Koordination, Orientierungsschwäche, aphasische, agnostische, apraktische Symptome, dann Gedächnisstörungen, geistige Schwäche, etc.), weniger aber Störungen auf dem Gebiete des *instinktiven* Lebens resp. der Affektivität (Negativismus; pathol. «Ekklisis») wie sie im vorstehenden Falle anzutreffen waren, zur Folge.

Meine früheren gemeinsam mit Kitabayashi vorgenommenen Untersuchungen haben gezeigt, dass zwar sklerotische Veränderungen amyloide Degeneration in den Zotten der verschiedenen Plexus, besonders auch perivaskuläre bindegewebige Wucherungen innerhalb der Zotten, mit und ohne Atrophie der Zottenzellen und dgl. und vor Allem auch Zystenbildungen, zerstreut und örtlich schärfer begrenzt, in allen Plexus und Telae choroid. gelegentlich auch bei (zumal bei älteren) Individuen angetroffen werden, die niemals an *ausgesprochener* geistigen Störung, resp. Delirien, stuporösen Zuständen, etc., gelitten haben.

Wo indessen *schwerere* geistige Störungen während *längerer* Zeit bestanden, sei es in Form sog. organischer Symptome, sei es in Form ausgesprochener Schizophrenie (15 Beobachtungen), dort wurden mannigfache pathologische Veränderungen in den Hemisphären-oder in den Rautenplexus nicht nur nicht vermisst, sondern sie waren besonders schwerer Natur, auch waren sie vor Allem auf die *ganzen* Plexus beider Kammern (bes. Seitenventrikel) und ziemlich diffus ausgedehnt. Auch waren sie mit bemerkenswerten Lückenbildungen im Gewebe (Desintegration) oder Wucherungen in einzelnen Gebieten der Ependymauskleidung (bis in die subependymalen Spalten) verbunden.

Im Grossen und Ganzen liessen sich die pathologischen Veränderungen bei unserem Material ihrer Natur nach im Groben (soweit es das noch rel. spärliche Material zuliess) in *zwei* Hauptgruppen sondern:

a) vorwiegend *mesodermale* Veränderungen, perivaskuläre Sklerose, fibröse Züge, amyloide Degeneration der Zottenköpfe. Damit war verbunden sekundäre (?) Atrophie der Zottenzellen im Bereiche der fibrösen Massen. Die Veränderungen am Ependym (Wucherungen, etc.), tragen hier wohl ebenfalls mehr sekundären Charakter. Solche gewebliche Störungen präsentieren sich mehr bei *organischen* Erkrankungen (Herdläsionen, grösseren Rindendefekten, Arteriosklerose, event. auch

Tumoren; Sarkome). P. v. Monakow [1] hat verwandte Veränderungen auch in den Plexus von Urämischen, die an Delirien, suporösen Zuständen litten, beobachtet. Hier handelt es sich wohl überall um eine mehr oder weniger ausgesprochene Einschränkung der Sekretionsarbeit resp. der Filtrationsfläche der drüsigen Organe (Insuffizienz).

b) eine Form, bei der bes. das *Parenchym* (Zottenzellen) örtlich oder diffus den Angriffspunkt des pathologischen Prozesses resp. wo die Ependymzellen des Medullarrohres den Ursprung der Hypoplasie darstellen. Die hier in Frage stehenden strukturellen Vorgänge können je nach Phase resp. Fortschritt des pathologischen Prozesses recht multiform sein. Selbstverständlich wird hier auch das mesodermale Gewebe resp. das Gefässsystem in den Kreis der Veränderungen, gleichzeitig oder sekundär, mithineingezogen. Wir beobachten da: 1) Im Allgemeinen in toto atropische Zottenzüge. 2) Klumpenförmige unentwirrbare (segmentierte und in bindegewebige Scheiden eingeklemmte) degenerierte Zotten. 3) In mehr *akuten* Fällen: amoeboide Gestalt und Quellung der Zottenzellen, deren Durchsetzung mit kleinen und grösseren Vacuolen (im Protoplasma), peripheriewärts abgewanderter, oft strukturell veränderter Zellkern. 4) Überreiche Desquamation von strukturell veränderten Drüsenzellen. 5) Abgeplattete degenerierte, perlschnurartig gegliederte Drüsenzellenreihen, nicht selten ganzen Zottenkonvoluten entlang liegend; öfters mit bindegewebiger Wucherung im Innern der Zotten verbunden. 6) Blutige Injektion und Imbibition der Zotten (Emigration von roten Blutkörperchen- und Blutplättchen), verbunden mit Thrombenbildung (Plättchenthromben) und event. punktförmige Blutextravasate. 7) Massensklerose, hyaline Umbildung der Zottenköpfe und Zystenbildung (wie in der Form a). 8) Emigrierte Zellen und zum Teil organisierte Exsudate zwischen den Zottengruppen und am Ependym. 9) *Veränderungen am Ependym:* streckenweiser Schwund resp. Degeneration von Ependymzellen, örtliche Wucherungen im Ependym und Subependym; reiche Abwanderung von (oft amoeboiden Charakter tragenden) Plexuszellen in die *Hirnsubstanz* selbst. 10) Ansammlung von Zerfallsprodukten, im subependymalen Gewebe und in der Hemisphärenwand (besonders im Ammonshorn), massenhaftes Auftreten von amyloiden Schollen und grob degenerativen Veränderungen in der Marksubstanz, bes. in der Nähe des Ependyms.

[1] Schweizer, *Arch. f. Neurol. u. Psych.*, 1921.

Derartige Veränderungen—meist unter beträchtlicher Volumsabnahme, sei es mehr von Seite der Hemisphärenplexus sei es mehr der Rautenplexus fanden sich besonders in Fällen von *schweren* psychischen Störungen und ganz speziell bei den *chronischen* Formen der Dem. präcox (bes. Katatonien. Der *Kortex* selbst zeigte in manchen Fällen (wo offenkundige Verblödung vorlag) wohl ebenfalls recht ausgesprochen degenerativen Charakter tragende Veränderungen (wie sie von Nissl geschildert wurden), in anderen Fällen (Dem. pr. paranoides, ohne wesentliche Schwächung der Intelligenz), war der Kortex aber—wenigstens in den Partien, denen Stichproben entnommeu wurden, völlig gesund (Fall 16 [1], Arzt, der bis zum Tode sich über wissenschaftliche Fragen in fesselnder Weise unterhalten konnte; in diesem Falle waren die Plex. chor. (besonders die Rautenplexus) schwer und in ihrer ganzen Ausdehnung degeneriert).

. Im Falle Bied. handelt es sich nun mit Bezug auf Ependym *und* Plexus chor. um eine *neue*, soweit ich bis jetzt mich in der Litteratur umsehen konnte, noch *nicht beschriebene* entwickelungsgeschichtliche Störung. Die offenbar sofort nach Schliessung des Med.-rohrs (die Schliessung vollzieht sich gewöhnlich 17 Tage nach der Befruchtung, bei einer Foetuslänge von ca. 5 mm) einsetzende Abschnürung der Zottenanlage von der ependymalen Matrix hatte sich hier (im Gebiete des Vorderhirnbläschens) nur *unvollständig* vollzogen und die Plexus erfuhren im Bereiche der Seitenventrikel, ebenso wie diese letzteren selbst nur eine *kümmerliche* Differenzierung resp. Entwickelung (jedoch trotz «Asthenie» der formativen Kräfte eine für die Weiterbildung und das Wachstum des Grosshirns bis zu einem gewissen Grade ausreichende; es fanden sich keine nennenswerte Windungsanomalien, auch nicht Gewichtsverminderung des Gehirns). Interessant ist der an manchen Stellen nachweisbare *direkte* Uebergang der Plexus in das umgebende Parenchym (Fig. 4), das offenbar noch nicht differenzierte Plexus und Ependymzellen (im Proliferationszustande) in sich birgt. Interessant ist auch das Ausweichen des Hirnparenchyms vor diesen frühzeitig fixierten Proliferationszonen, ferner die (vielleicht kompensatorische) Massenwucherung der Ependymzellen an den Stellen des hypoplasierten Ventrikels, wo sich die Plexus annähernd normal abgeschnürt hatten. Die Zottenzellen resp. die Zotten selbst, waren indessen nicht nur auf einer bestimmten Entwickelungsstufe

[1] vgl. Kitabayashi a. a. O. S. 237.

stehen geblieben, sondern sie haben im Laufe des Lebens schrittweise eine *schwere Rückbildung*, sowohl hinsichtlich ihres Umfanges als auch hinsichtlich ihres histologischen Baues erfahren, bis zur *totalen Sklerose* und *Resorption*, verbunden mit Hyperplasie des Bindegewebes (Schrumpfung in toto; vgl. Figg. 2 u. 4). Die Gefässe erwiesen sich stellenweise ebenfalls hypoplastisch, andere zeigten perivaskuläre Wucherung (Narbengewebe). Eine kleine Zahl der Plexuszellen bot indessen histologisch ein ziemlich normales Protoplasmabild, die Zotten waren aber im Volumen reduziert.

Im Gegensatz zu den Hemisphärenplexus und den Plexus des III. Ventrikels erschienen die *medialen* und *lateralen* Rautenplexus ziemlich normal entwickelt, verrieten jedenfalls nur unbedeutende pathologisch-histologische Veränderungen. Ich bezeichne die bei Bied. konstatierte Plexusdysgenesie und Hypoplasie der Seitenventrikel kurz als *Mikroplexie* verbunden mit sec. Atrophie.

Das Grosshirn konnte bisher an *Serienschnitten* noch nicht ganz genen studiert werden, so dass ein Gesammtüberblick der Rückwirkung der Mikroplexie auf die Tektonik (der Balken war auffallend klein) mir nicht möglich war. Nach den Stichproben, die beim Studium der exzidierten Kortexblöcke gewonnen wurden, waren indessen schwere, im Laufe des späteren Alters erworbene degenerative Veränderungen in manchen Windungsteilen (besonders in F_2; die vordere Zentralwindung war ziemlich frei) vorhanden, sie unterschieden sich aber hinsichtlich ihrer Natur von den von Nissl, Alzheimer u. a. bei der Dem. präcox geschilderten Bildern wenig; sie sollen hier nicht weiter erörtert werden. Auch die Frage, wie weit diese Veränderungen primäreru nd wie weit sie sekundärer Natur waren, soll hier nicht näher geprüft werden. Das wird Aufgabe späterer Studien bilden.

Grosse Bedeutung lege ich dem Umstande bei, dass das klinische Krankheitsbild einer *typischen, im Jugendalter einsetzenden und progressiv fortschreitenden katatonen Form der Dem. präcox* entsprach. Aus der Natur und dem schätzungsweise anzunehmenden Alter der pathologischen Veränderungen (sehr verschiedene Stufen der Dysgenesie und Atrophie) lässt sich der schubweise erfolgende und sich fortsetzende Gang der Geistesstörung meiner Ansicht nach wenigstens im *allgemeinen* Rahmen befriedigend ableiten.

Ueber den wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen der Plexus ano-

malie und den Störungen im *instinktiven Leben* (Insult der Affektivität) einerseits und zwischen den *Veränderungen im Kortex* und den *innervatorischen* resp. «formal» psychischen (die Kausalität, der «Intellekt») *Störungen*, die der Pat. besonders zuletzt dargeboten hatte, anderseits, soll später in allgemeinen Umrissen (prinzipiell) unter Berücksichtigung meiner und Kitabayashis Arbeiten die Rede sein.

Hier betone ich nur ganz kurz, dass es sich (im Gegensatz zur Beobachtung im Falle L. [1] von Kitabayashi) bei Bied. um eine *kombinierte Erkrankung sowohl der Plexus chor. lat. als auch des Kortex* handelte, und dass erst durch diese Kombination die ungewöhnlich schweren, bis zum Stupor, kompleter persönlicher Desorientierung, Mutazismus und den gewaltigsten Ausdrucksstörungen gehenden schizophrenen Symptome resp. «Ekklisiserscheinungen» erklärt werden.

Die richtige Beleuchtung erhält der ganze Fall erst im Zusammenhang mit meinen und Kitabayashi's Schilderungen des Verhaltens der Plexus chor. bei den verschiedenen Formen von Geistesstörung. Wir werden sehen, dass mein Fall geeignet ist mit Bezug auf die *prinzipielle* Seite der Frage des Zusammenhanges zwischen morphologischen Veränderungen im C. N. S. und der Schizophrenie eine gewisse Stütze für meine früher ausgesprochenen Ansichten zu liefern.

4. Physiol.-pathologische Betrachtungen.

Die Plexus choroidei nebst Ependym und Gliaschirm wurden von mir wiederholt als Schutzapparat oder Schutzmembran [2] im Sinne von H. Zangger bezeichnet, als eine Membran (biologisch betrachtet), welche

[1] Bei L. waren *nur* die Plexus chor. sowie der Gliaschirm, allerdings in intensivster Weise, ergriffen, und der Pat. war, abgesehen von den systematisierten Verfolgungsideen und den Halluzinationen des Gehörs sowie des Gemeingefühls, eigentlich geistig normal. Er war Arzt und konnte sich bis zuletzt, z. B. über medizinische Fragen nicht nur in korrekter, sondern in geistvoller Weise unterhalten

[2] Diese Auffassung wurde in letzter Zeit von einigen Autoren angezweifelt, meiner Ansicht nach aber mit Unrecht. Die von ihnen ins Feld geführten Argumente sind meist negativer Natur und daher nur wenig ins Gewicht fallend. Versuche, die für äussere Schädigung so empfindlichen drüsigen Organe hinsichtlich ihrer physiologischen oder biologischen Bedeutung näher zu studieren u. erfolgreich zu klären, wurden von jenen Kritikern aber nicht vorgenommen.

u. a. dazu dient, die richtige Auslese mit Bezug auf die dem Kortex und Hirnstamm (aus dem System der inneren Drüsen) zuzuführenden Säfte und Stoffe zu treffen, d. h. eine Auslese, welche den verschiedenen Teilen des Zentralorganes resp. dem Hirnparenchym, bes. im erlebten Momente, am besten dient. Diese Schutzmembran dürfte ferner «hirnschädliche» Stoffe vor Uebertritt in das Parenchym zurückhalten oder sie vorher (im Gliaschirm) neutralisieren.

Damit dürfte indessen die physiologische Bedeutung des Plexusapparates noch keineswegs erschöpft sein. Es handelt sich bei diesem Apparat meiner Ansicht nach sicher auch noch um ein Sekretionsorgan (sichergestellt ist ja die Sezernierung des Liquor cerebralis) und event. um ein Nutritionsorgan, aus dem «Wanderzellen» (Plexuszellen?) durch Vermittlung der Ependymauskleidung bis an die Nervenzellen [1] heran gelangen, wahrscheinlich, um bei dem Wiederersatz der von den nervösen Strukturen verbrauchten Stoffe mitzuwirken oder überhaupt an dem Stoffwechsel im Zentralnervensystem irgendwie teilzunehmen (Chemismus im Gehirn).

Die soeben ausgesprochene Auffassung stützt sich nur zum Teil auf pathol.-anatomische Befunde an den Plexus, der Ependymauskleidung, am Gliavorhang etc. in Fällen schwerer Geistesstörung (besonders bei der Dem. präcox), der Encephalitis (eigene Beobachtungen), zum *grossen Teil basiert* sie *auf physiologischen* und *embryologisch-anatomi-schen Daten*. Ich würde mich richtiger ausdrücken, wenn ich sogar umgekehrt sagte, dass erst beim Studium der physiologischen und morphol.-embryologischen Verhältnisse bei Tier und Mensch sich mir der Gedanke vom Bestehen überaus enger Zusammenhänge zwischen Plexuserkrankung und Geistesstörung resp. Desorientierung aufdrängte. Folgende biologisch-physiologische Momente scheinen mit ziemlicher Bestimmheit für die Richtigkeit der Annahme zu sprechen, dass die Plexus choroidei (nebst Gliaschirm) in der Tat «Hüter und Schützer der cerebralen Funktionen» und «Spender nutritiver Stoffe» an die zentralen Strukturen sind.

1. *vom morphologischen und embryologischen Gesichtspunkte aus:*

a) zwischen dem Gefässapparat, den mesodermalen Hüllen, vor Allem aber zwischen den Spalten der Arachnoidea einerseits, dem Ventrikelinnern anderseits, sind solide da u. dort auch zarte Ependymfalten (direkte Kommunikation zwischen Ventrikel und Arachnoïdalraum

[1] vgl. die Versuche von Wislocki u. Putnam *Amer. Arch. of Anat.* 1921.

verhindernde Falten) eingeschoben. In letzteren sind, ausser den für die Plexus chor. bestimmten Gefässlöchern *keine vorgebildete Foramina* (z. B. Foramen Magendi) vorhanden.

b) diese trennenden «Membrane» werden durch die von mir als «Liquorscheide» bezeichnete Haut (ekto-mesodermale membranöse Scheide im Ventrikol IV, im Unterhorn, etc.) repräsentiert.

c) In frühembryonalem Zustande erfolgt während einer kurzen Phase (5-15 mm lange menschliche Früchte) das Wachstum resp. die Substanzzunahme der Hirnbläschen einzig unter Vermittlung der inzwischen partiell differenzierten Plexusanlagen, die sich schon bei ca. 1 cm. langen Foeten als kleine typisch gefaltete drüsige Gebilde dokumentieren (eigene Studien an einem grossen Material; Foeten von 5 mm. — 10 cm. Länge). Die Gefässe sind um diese Zeit noch kaum entwickelt. Die Plexuswand liefert also fortgesetzt (auch nach Goldmann) dem Medullarrohr Material u. A. Glykogen) zum neuen Aufbau und. fördert so dessen weitere strukturelle Differenzierung («Ammendienste»).

d) Key und Retzius u. A. fanden, dass Injektion der Arachnoidalräume mit Berlinerblau den Epicerebralraum *frei lässt*, die perivaskulären Lymphräume der Pia dagegen *füllt* (direkte Kommunikation zwischen den Arachnoidealspalten und den His'schen Räumen, nicht aber zwischen diesen und dem Ventrikelraum). In die Arachnoidealräume erfolgt die Abfuhr der durch die Nervenzellentätigkeit verbrauchten im Liquor gelösten Stoffe.

e) Von den Plexus abgelöste Wanderzellen dringen durch die Ependymwand bis in die Hirnsubstanz vor (bei den Reptilien; Kolmer, eigene Beobachtungen an Praeparaten vom Menschen).

2. *Experimentelle Eingriffe.*

a) nach Einspritzung farbiger Flüssigkeiten (Uranin, Methylenblau, etc.; Vitalfärbung) in das Blut, färben sich die Plexus choroidei besonders stark, ebenso, wenn auch in geringerem Grade, das Ependym; der *Kortex bleibt aber ungefärbt* (Goldmann, Kafka; zum Teil bestätigt von Goodsmit). — Einspritzung chinesischer Tusche in die grossen Zysternen der Arachnoidea (atl.-occip. Membran) oder in den Lumbalsack, zeigen bei rascher Verbreitung innerhalb der Arachnoidalspalten einen nur *langsamen* und (wohl mechanisch) erzwungenen Uebergang der schwarzen Körner in die Hirnsubstanz selbst resp. in die Ventrikel (Sicard, Cathelin, Flatau).

b) Einspritzung *giftiger* farbiger und nicht farbiger Lösungen in die Ventrikel und in die grosse atl.-occipitale Zysterne. Die Aufsaugung des Giftes geschieht auch hier nicht nur von Seiten der Plexus choroidei, sondern auch noch von Seiten des Ependyms, sowie des Gliaschirms. Für letzteres sprechen besonders die Versuche von Goodsmit, Winkler und anderen. Die lebenden Nervenzellen scheinen sich übrigens bis zu einem gewissen Grade auch noch *selber* zu schützen, indem sie z. B. das kolloidal gelöste Trypanblau selbst dann nicht annehmen, wenn dieses direkt in die Hirnsubstanz des lebenden Tieres eingespritzt wird (Goodsmit).

Schon Goldmann [1] hatte darauf hingewiesen, dass viele Gifte (wie z. B. Lösungen von Methylenblau, Trypanblau) direkt in die Ventrikel eingespritzt, baldigen Tod der Versuchstiere an schweren Krämpfen herbeiführen. L. Stern [2] hat (zum Teil gemeinsam mit Rothlin) eine grosse Reihe ähnlicher Versuche mit sehr verschiedenen Giften unternommen und ganz ähnliche schwere Intoxications-folgen erhalten. U. A. tötet Einspritzung von Curare in die atl.-occip. Cysterne das Tier sofort unter stürmischen Symptomen, während dieses Gift bis zu einem gewissen Grade ertragen wird, bei oberflächlicher Injektion direkt in die Substanz des Cerebellums.

3. *Chemische Untersuchungen der Gehirnsubstanz.*

Auf chemischem Wege konnte L. Stern zeigen, dass einzelne Gifte (Yod, Salvarsan, Ferrocyanür, Uranin, Trypanblau, etc.) wenn sie ins *Blut* jiziert wurden, in die Hirnsubstanz *nicht* eindringen resp. sich in dieser nicht nachweisen lassen, sondern nur in den *Plexus*. Sie werden in diesen festgehalten (im Gegensatz zu anderen Stoffen wie z. B. Brom, Salicyl, Pikrinsäure, Morphium, Adrenalin, Santonin), welche die haemo-encephal. Barrière «durchrechen». Deren Anwesenheit lässt sich auch in der Hirnsubstanz chemisch nachweisen. Neuere experimentelle zytologische Untersuchungen (Goodsmit) sprechen dafür, dass auch das Ependym und der Gliavorhang (Achúcarro) als Schutzmembranen (in physiologischem Sinne) angesehen sind.

4. *Teratologische Beobachtungen.*

Auch aus dem Studium der Bildungsfehler des Zentralnervensystems (z. B. Hemicephalie) geht mit Bestimmtheit hervor, dass richtige Anlage der Plexus choroidei eine *Grundbedingung für eine fehlerfreie Entwicke-*

[1] L. c.

[2] L. c.

lung der Hirnbläschen darstellt. Abgesehen der von R. Brun, Kitabayashi und mir beobachteten heterotaktischen Ansiedelungen von Plexuszellen in der lateralen Wand des Med. rohrs (z. B. in die Flocke) in Fällen schwerer (dysgenetisch oder früh pathol.-anatom) bedingten Idioti oder angeborener Taubstummheit, beobachten wir, dass, wo die Anlagen der Plex. chor. in frühembryonalem Stadium zum Wachstumstillstand («Differenzierungsträgheit») kommen, oder durch pathologische Prozesse (Blutung, Thrombenbildung) zu Grunde gehen, dort *ausnahmslos auch noch schwere Bildungsfehler an den Hirnblasen*, insbesondere kortikale Dysgenesie, angetroffen werden (von der Hemicephalie an bis du höher entwickelten Formen von Mikrocephalie; eigene Beobachtungen [1]). Auch Saxton Burr hat kürzlich experimentell den Nachweis erbracht, dass in die Bauchteile transplantierte Hirnbläschen (bei Kaltblüterembryonen) nur dann an diesem fremden Orte gedeihen und sich weiter entwickeln können, wenn die *Plexusanlagen mit übergenpflanzt wurden.*

Wenn die Plexus chor. nebst Gliaschirm sich einst wirklich als «Schutzmembran» dokumentieren sollten, so wäre damit allerdings noch nicht klargelegt, wie so und in welcher Form diese Schutzapparate im Falle ihrer Erkrankung, oder, wenn sie etwa sonst insuffizient werden, *geistige Störungen* hervorbringen können und müssen.

Dass schweren, mit intellektuellem Defekt, auch mit anderweitigen örtlichen Innervationsstörungen verbundenen Psychosen, z. B. der progr. Paralyse, Dem. präcox etc., manifeste, durch morphologische Strukturveränderungen (besonders im Kortex) gekennzeichnete pathologische Prozesse zu Grunde liegen, das ist heute unbestritten. Bei der Schizophrenie konnte ich ebenfalls die insbesondere von Nissl, Alzheimer u. a. geschilderten vorwiegend degenerativen resp. entzündlichen Veränderungen (phasenreicher struktureller Abbau) an den Nervenzellen und reaktive Wucherung des Gliagewebes, auch angemessene Veränderungen an den Gefässen (u. a. auch perivaskuläre Infiltration), und an den Hirnhäuten Verdickung etc. wiederholt beobachten (seit einigen Dezennien). In den letzten Jahren sind uns auch noch feinere, sehr verschiedene Phasen geweblichen Unterganges repraesentierende histologische Veränderungen am Kern und Protoplasma von Rindenzellen; (Chromatolyse, Quellung, dann Neuronophagie, Vermehrung der Gliafibrillen, amoboïde Umwand-

[1] C. v. Monakow. Misibildungen des Zentralnervensystems. Erg. der pathol. Anatomie v. Lubarsch u. Ostertag. 1901.

lung von Gliazellen, Ansammlung von Plasmazellen in den vaskulären Scheiden, etc.), selbst in milderen Fällen von Schizophrenie, bekannt geworden. Und es erfährt die Zahl solcher und noch minutiöserer Strukturveränderungen (in allen möglichen Kombinationen und örtlich verschieden lokalisiert) auch bei den chronischen Psychosen anderer (nicht ausgesprochen «organischer») Natur fortgesetzt noch in neuen Publikationen eine bemerkenswerte Mehrung.

Es drängt sich nun die Frage auf: vermögen die in vorstehenden kurz skizzierten Strukturveränderungen, wenn sie diffus sich verbreiten oder auf bestimmte Rindenschichten resp. histologische Elemente sich beschränken—mögen sie auch den Charakter elektiver pathologischer Prozesse tragen—uns irgend wie eine nähere und sei es nur ganz allgemeine klare Vorstellung zu vermittein, *wie* sie geistige Symptome (z. B. Halluzinationen des Gemeingefühls, Stimmen, Verfolgungsideen, Verbigeration, etc) bewirken können. Ja, dürfen wir aus gröberen örtlichen oder diffusen Läsionen im Kortex die eigentliche Mechanik offenkundiger Innervationsstörungen (z. B. Bewegungsstörungen mannigfacher Art, Stellungsanomalien etc.) in den Einzelheiten heute schon einigermassen sicher ableiten? Mit nichten. Und vollends, über das Einsetzen, die Patho-Morphogenese resp. über den Gang und die Verbreitungswege der krankhaften Prozesse im Cerebrum und gar darüber, wie solche durch psychische Erscheinungen *nicht* stabiler Natur zum Ausdruck kommen können (Schübe, Schwankungen, Periodicität, Variationen; was ist primär, was sekundär? etc.)—über all das herrscht noch völliges Dunkel. Auch die Beteiligung anderer Organe (innere Drüsen) an dem Zustandekommen der psychischen Symptome und auch an Innervationsstörungen ist noch sehr wenig abgeklärt, obwohl in den letzten Jahren (Dank der Lehre von der inneren Sekretion) im Allgemeinen viele Autoren der Auffassung zuneigen, dass die inneren Drüssen wohl bei allen Formen von Geistesstörung eine gewisse jedenfalls nicht unwichtige Rolle spielen dürften (F. Mott). Ganz in Dunkel gehüllt ist noch die pathol.-physiol. Bedeutung des Liquors, auch diejenige der anatomischen Veränderungen in den Plexus choroidei, am Ependym etc. und vollends unbekannt ist der *sekundäre* Einfluss solcher Veränderungen auf das Hirnparenchym, Welche Rolle kommt der veränderten Zirkulation (örtliche Asphyxie. Sauerstoffmangel? Einschränkung der Wasser- und der Salzzufuhr etc.?) welche der Liquorstauung, der Hypertrophie resp der Vermehrung von

Gliawanderzellen etc.? besonders hinsichtlich deren Rückwirkung auf die Psyche? Das sind lauter Fragen, an die wir nur in Form bescheidenster Hypothesen herantreten dürfen. Un doch sind uns heute schon pathologische Details, die uns zur Stellung solcher Fragen herausfordern, an Zahl nicht gering. Wir dürfen vielleicht den Versuch wagen, uns wenigstens *grundsätzlich* über den Zusammenhang zwischen pathologischem Prozess (eventl. feinere nicht pathologisch bedingte Leitungs-resp. Gewebsunterbrechung oder-schwächung) in der Rinde und gewissen elementaren Erscheinungsformen psychischer Symptome eine Meinung (heuristische Hypothesen) zu bilden.

Es ist denkbar, dass, ähnlich wie die Orientierungsstörung (Desorientierung in Raum und Zeit) durch temporären Abbau des Funktionzusammenhanges im Kortex, durch Störung des Ganges der kortikalen Innervationsmaschine herbeigeführt wird, so auch durch komplizierte «innersekretorische» Vorgänge eine Gleichgewichtsstörung auf dem *Gebiete der Gefühlswelt* bedingt wird. In der ununterbrochen tätigen und sich den Instinktbedürfnissen anpassenden inneren Sekretion bilden sich zweifellos chemische Verbindungen [1], die je nach *dem unmittelbaren Bedarf der bezüglichen Organe* (Avidität der betreffenden Zellen) und des Organismus in ihrer feinsten chem. Zuzsammensetzung Schwankungen aufweisen. Bei ihrer Auswirkung an den Angriffspunkten und darüber hinaus dürften sie sich fortgesetzt erschöpfen resp. in andere Kombinationen übergehen. In den verschiedenen Phasen ihres Eingreifens in den Gang der Funktionen des Organismus mögen sie wohl, je nach Bedarf, unter Anderem auch in ähnlicher Weise wie die Narkotika, Sedativa, etc., oder auch wie Excitantia wirken. Die dem Zentralnervensystem, sei es durch Vermittelung des Liquors, sei es auf kolloidalem Wege d. h. von Wanderzelle zu Parenchymzelle zugeführten Säfte oder Stoffe dürften ihre chemischen Angriffspunkte insbesondere in bestimmter Weise gegliederten und in einer angemessenen momentanen Spannung oder Aviditätszustande sich befindenden Strukturen besitzen (Zellenkomplexe, die zum Teil vielleicht

[1] Die chemischen Produkte der inneren Sekreten haben meiner Ansicht nach, sofern sie für das Gehirn bestimmt sind—sicher mit der Tätigkeit der Plexus choroidei, resp. dem Gliaschirm etwas zu tun (vgl. in Bezug auf letzteres auch Achúcarro). Vielleicht wird die ganze Auswahl der den einzelnen Organen, vorab dem Gehirn zuzuführenden Säfte von *Kortex aus* (Betätigung der Horme), unter Vermittelung der Plexus chor. reguliert.

irgendwie schichtweise gegliedert sind [1]). Es wäre auch denkbar, dass sie sich mit dem arteriellen Blute und der Lymphe an dem *Wiederersatz der durch die Funktion abgenutzten Produkte* in angemessener Weise beteiligten. Doch sind das alles selbstverständlich nur unsichere Hypothesen.

Jedenfalls ist (unter Berücksichtigung der von Katabayashi und mir) erhobenen pathologischen Befunde an den Plexus chor. Geistesgestörter sehr wahrscheinlich, dass bei den mannigfachen Störungen des affektiven Lebens resp. bei Antastung der Welt der Instinke, d. h. wo die *Lebesinteressen des Individuums*, der *persönlichen Orientierung* in Gegenwart und Zukunft, *gefährdet oder günstig* beleuchtet erscheinen und eine entsprechende subj. Einstellung sich kund gibt, d. h.—bei angemessenen psychischen Zuständen—die *oben angedeutete Regulierung in der chemischen Zusammensetzung* der inneren Sekrete *eine schwere Beeinträchtigung erfährt* (Autointoxication), oder im ungekehrten Fall günstig beeinflusst wird. Und da ist auch (natürlich im Rahmen einer Hypothese) für die Auffassung Raum gegeben, dass die durch Störung des Chemismus in den jeweiligen beim Betrieb der Psyche resp. in den in Anspruch genommenen kortikalen Zellenverbänden erzeugten Modifikationen (Schaltungen; fortgesetzt sich ändernde Wechselbeziehungen unter den verschiedenen Strukturen) in engstem Zusammenhang stehen mit einer angemessenen Betätigung (Insuffizienz, Parafunktion, etc.) in den verschiedenen Ventrikeln zugeordneten Plexus chor., also in den Hemisphärenplexus, den Rautenplexus u. s. w., dann im «Gliaschirm»—kurz in all jenen Bildungen, die wir als Schutzmembrane und Schutzpanzer des Gehirns bezeichnet haben.

Würde es sich herausstellen, dass bei *jeder* psychischen und besonders die Gefühlswelt in Aufruhr bringenden Störung, in den Plexus choroidei, von denen aus—wahrscheinlich fortgesetzt—Kolloide führende Wanderzellen (Drüsenzellen; Kolmer) durch die Ependymwand bis in das Parenchym gelangen, sei es, dass nutritive (funktionnelle Ueberspannung) oder dass greifbare morphologische Veränderungen aufträten (wobei jene den destruktiven vorausgehen möchten),—dann wären wir, besonders auch unter Berücksichtigung der experimentellen toxikologischen Resultate (Goldmann, L. Stern u. a.) berechtigt, anzunehmen, dass ein nicht unwesentliches aetiologisches Moment für die Gemütsstörungen *überhaupt in einer funktionellen oder nutritiven Insuffizienz der durch die*

[1] Im weitesten Sinne des Wortes.

Plexus resp. durch den Gliaschirm repräsentierten «Schutzmembranen» zu suchen ist. Die dabei in Szene tretenden Vorgänge könnten auf der einen Seite auf Retention gewisser im Blute kreisender, für den Stoffwechsel und die Funktion der Nervenzellen wichtiger Stoffe in den Zotten (Undurchlässigkeit, ähnlich wie z. B. für Iod), auf der anderen Seite event. auf erhöhte Durchlässigkeit der Zotten für schädliche, dem Gesamtstoffwechsel entstammende chemische Verbindungen («Schlacken») zurückgeführt werden. Es würde sich dann handeln um Durchbrechung der schützenden «ekto-mesodermalen» Schranken.

Die überaus reichhaltigen pathologisch-anatomischen Bilder in den Plexus chor. gäben da (zumal in schweren Fällen der Dem. präcox) mannigfache Anhaltspunkte für eine solche Annahme. Doch ist eine nähere Präzisierung, die Grundsymptome ungefähr wie etwa durch die morphologischen Veränderungen produziert würden, selbstverständlich noch ein Rätsel.

Auf Basis der Natur, des Grades, der feineren Lokalisation und Verbreitungsweise des pathologischen Prozesses (z. B. Infektion) in den verschiedenen Plexus (die je in besonderen abgeschlossenen Kammern liegen; Rautenplexus, Zwischenhirnplexus, etc.), dann aber auch auf Basis des Ursprunges der pathologischen Veränderungen oder toxischen Störungen, würde man vielleicht zu einer Gliederung der psychopathischen Zustände resp. Syndrome gelangen, die denjenigen der übrigen Organe des Körpers, resp. den somatischen Erkrankungen überhaupt, eher an die Seite zu stellen wären, d. h. auf *morphologisch-biochemische Grundlage.* Allerdings müsste man bei einstiger Umorganisation der Diagnostik und Pathogenese der Psychosen (und auch der Neurosen) in mindestens ebenso minutiöser Weise die pathologischen Veränderungen im Kortex und in den niederen Hirnteilen, vor Allem auch in den Blutdrüsen, in den verschiedenen Fällen studieren, und sie bei der Interpretation angemessen mitverwerten. Nach den bisherigen Erfahrungen handelt es sich bei den schizophrenen (katatone Typen) wohl ausnahmslos um Kombinationen von krankhaften Prozessen im Kortex (gelegentlich auch örtliche) und von solchen in den Plexus und im Gliaschirm, auf deren gegenseitige Beziehungen und Verhältnisse nach Intensität, Oertlichkeit, Natur ein grosses Gewicht gelegt werden müsste. Hinsichtlich der Interpretation der Einzelsymptome müsste man des Satzes eingedenk sein, dass greifbare Strukturveränderungem im Kortex (diffuse u. auch einigermassen lokalisierte) herangezogen werden dürften nur für die Erklarung von Inner-

vationsstörungen mehr «mechanischen» Charakters, d. h. von Störung der zeitlichen und örtlichen Orientierung, des Rhythmus und der Form (Mechanismen der Kausalität, der formellen Gedankenstruktur, der Sprache, des Handelns», der Gnosie und dgl.)—also im Sinne von mehr elementaren Störungen im Laufe des Maschinenwerkes «der zeitlichen Struktur; wogegen die mehr das *Instinktleben*, die Gefühle, die Affektivität betreffenden Beeinträchtigungen (« Klisis und Ekklisis», d. h. Werbung und Abwehr, etc.) mit Störungen in der inneren Sekretion, der Liquor-und kolloidalen Versorgung von den Plexus chor. und vom Ependym aus in Zusammenhang gebracht werden müssten.

Da nun die instinktive Welt, das Gefühlsleben, an sich [1] einer Betrachtungsweise im Sinne von Raum und Zeit nicht zugänglich ist, sondern nur unter Miteinbezug der zeitlich (chronogen) und örtlich aufs feinste organisierten Arbeit des Zentralnervensystems (Regulierung der Werte nach Vergangenheit und Zukunft, Kausalität), so sollte die Mehrzahl der sog. *psychischen* Symptome unter minutiöser Zergliederung ihres Gehaltes an abnormen «Gefühlsfaktoren» und «Instinktregungen» d. h. an modifizierten *Lebenswerten* einerseits, an mehr *innervatorischen* (elementaren, bis hinauf zu den die formale Struktur der Gedanken tragenden) *Störungen* andererseits studiert werden. In letzterer Beziehung kämen Fehler hinsichtlich der *zeitlichen* Struktur der psychischen Leistungen (rhythmische Leistungen, «logisch richtiger» Gang) in Betracht. Und da wäre es gewiss naheliegend, eine Trennung auch mit Rücksicht auf das fortgesetzt sich örtlich verschiebende Aktionsgebiet und dessen morphol. Komponenten vorzunehmen, eine Trennung zunächst nach einer *Insultierung oder Ausschaltung der vorwiegend der Instinktwelt zur anatomischen Basis dienenden Gebilde* (Ependym, Plexus, Gliaschirm, innere Drüsen) und dann eine Trennung nach Schädigung der *eigentlichen* Innervation d. h. der vorwiegend der *maschinellen* Exekution dienenden Strukturen (Schädigung der Zellen-und Fasertektonik resp. des durch Leitungen herzustellenden Zusammenhänge im Gehirn).

Was nun die psychischen resp. kortikalen Einzelsymptome und deren Bewertung nach morphologischen und biologischen Gesichtspunkten anbetrifft, so wäre ein Wegweiser für deren patho-physiologische Bewertung gegeben vor Allem durch die *Entwickelungsgeschichte des Zentralnerven-*

[1] d. h. abgesehen von den entwickelungsgeschichtlich bedingten Wandlungen.

systems (u. a. auch Berücksichtigung der morphologischen Irrwege, Rückständigkeit; Störung der «formativen Instinkte»), sowie durch *die Geschichte der nervösen und psychischen Funktionen beim Kinde* (sofort von der Geburt an beginnend).

In dem sukcessiven Gange der Funktionsentwickelung (Aufbau der Funktionen) finden wir meiner Ansicht nach unschwer die *einzelnen Bausteine oder Grundfaktoren für die spätere geistige Struktur* des Erwachsenen. Und umgekehrt: im (morphologisch oder biochemisch bedingten) *Abbau der Funktion* bei Erwachsenen stossen wir vielfach auf Erscheinungen, die wiederum nach *entwickelungsgeschichtlichen* Etappen, nun aber *rückläufig* gegliedert sind (lückenhafte Funktionsreste). Jedenfalls lassen sich in den meisten auch psychischen, akuten und chronischen Symptomen *Elemente erkennen*, die für *frühere* Entwickelungsphasen, ja für solche die der frühesten Kinderzeit resp. der Foetalzeit charakteristisch sind: Abbau auf infantile resp. genetische Stufen, hervorgebracht durch Hemmung oder Ausschaltung der *später erworbenen* Leistungen und Mechanismen. Gewöhnlich geschieht der Abbau nur partiell, wodurch das Gleichgewicht unter roher Spaltung gestört wird. Es macht sich dann ein gewisser *Anachronismus* in den Beziehungen der einzelnen Funktionsfragmente und der übrigen, normal gebliebenen Reste, resp. zwischen den einzelnen Etappen des Erwerbs der Funktion bemerkbar. Der Abbau kann selbstverständlich in sehr *verschiedenem Sinne* geschehen; gewöhnlich zuerst mit Lücken im Ablauf und Auswirkung der höheren Formen oder dann mit solchen niederer. Die lebenswichtigen Funktionen werden bei Allgemeinerkrankungen gewöhnlich nur indirekt und zuletzt, ernster geschädigt (progressive Diaschisis).

Schon H. Jackson (Croonien Lectures. «Lancet». March 1884) hatte in seinen denkwürdigen Betrachtungen über die Dissolution der Funktion (der die «evolution» gegenüber steht) betont, dass bei den meisten Hirnsymptomen resp. Störungen der Hirntatigkeit die im späteren Laufe des Lebens d. h. beim Erwachsenen—durch wachsende, progressiv sich befriedigende Bedürfnisse, Uebung und Erziehung erworbene und in den höchsten Schichten des Zentralnervensystems morphologisch (chronogen nach mir) repräsentierte Leistungen (höhere psychische Werte, symbolisch verarbeitete Empfindungs-und Bewegungsformen), d. h. in «Schichten» (Niveaus), deren histologische und tektonische Basis eine den *niederen* Hirnteilen (Hirnstamm, Rückenmark) entsprechen oder

ähnliche typische *spezifische* Struktur eher vermissen lässt (keine distinkte Lokalisation), — *besonders leicht durch örtlich und diffus auftretende* (chemische und physikalische *Noxen* in ihren *Wechselbeziehungen geschädigt* und funktionell ausgeschaltet werden, derart, dass der *leistungsfähig gebliebene Rest des Zentralnervensystems* nur in roher oder verstümmelter Weise die vom täglichen Leben geforderten psychischen resp. nervösen Akte ausführen kann (Abbau der Funktion). Die krankhaften Symptome würden demnach geliefert, *nicht* von den *erkrankten* (und daher aus dem Betriebe grösstenteils ausgeschalteten), sondern von den *ihrer Direktiven und ihrer feineren Funktionskomponenten beraubten, entwickelungsgeschichtlich älteren*, durch die fortgesetzt mechanische Uebung gegen physikalische Insulte resistenter gewordenen (histologisch und tektonisch distinkter als jene organisierten) *Grundapparate und Apparatkomplexe* [1]. Der Abbau oder das Liberiertwerden (zum Teil mit den «Isolierunserscheinungen» von Munk identisch) kann sich selbstverständlich je nach der physiol. Leistung (synchron, sucessive; rhytmisch, periodisch, etc.) klinisch sowohl durch «*Lähmungserscheinungen*» (Hemmung) als durch mannigfachste, meist rhythmische Fehler in sich bergende *Reizerscheinungen* (Synkinesien, konvulsive Krampfe, athetotische, choreatische Bewegungen, Zittern etc.) dokumentieren.

Diese etwas frei wiedergegebene Jacksonsche Auffassung ist zweifellos zutreffend, doch erscheint sie, trotz ihrer anregenden Form, zu allgemein gehalten, als dass sie vor 30 Jahren schon hätte festeren Boden fassen können. Damals fehlten zur näheren Begründung genauer festgestellte Detailkenntnisse insbesondere entwickelungsgeschichtlicher, teratologischer und vor Allem experimentell-physiologischer Natur. Aber auch die klinischen Einzelsymptome (Formen und Verlaufsphasen der mannigfachen Lähmungszustände) waren noch viel zu wenig studiert. Erst in späteren Jahrzehnten wurde unser Besitz in angedeuteter Richtung soweit gemehrt und ergänzt, dass den fruchtbaren Lehren H. Jacksons eine solide wissenschaftliche Basis gegeben wurde. Was in der Zwischenzeit an Einzeldaten [2] *neu* hinzugekommen ist, das sind: *a)* das bis ins Feinste geord-

[1] Nicht zu verwechseln mit den sog. kortik Zentren. Unter «Apparaten» sind zu verstehen: funktionsgeschichtliche, chronogen gegliederte (nicht anatomisch lokalisierte) Strukturkomplexe.

[2] Dank vor Allem den englischen Physiologen: Sherrington, dann Graham Brown, Brown-Séquard, Hitzig, Munk, Goltz, Flechsig u. a.

nete Princip det *Teilung der Arbeit in der Tierreihe aufwarts* (J. Steiner, C. v. Monakow), dass die *Wanderung der Funktion nach dem Frontalende* (morphologisch: die Neurobiotaxis; Kappers), dann der *entwickelungsgeschichtliche* (ontogenetische) *Aufbau* der Bewegungen und Empfindungen nach wohldefinierten den vitalen Funktionen angepassten *funktionsgeschichtlichen* Bausteinen (« Bauschichten ») in streng gegliederter Rangfolge (alles parallel der Tekto- und Myelogenese im Gehirn). Der genetische Aufbau der Funktionen konnte experimentell (Sherrington, Graham-Brown, Magnus) vielfach in einzelne Funktionsfragmente resp. Produkte von solchen, künstlich zerlegt werden: (spinal animal, decerebrate rigidity Isolierung der Positionsreflexe; Abbau der «Propriozeptivität» bis zur Spinalautomatie, etc.). Eine wesentliche Ergänzung und Stütze für die Jacksonsche Lehre der «evolution und dissolution» brachte die von mir eingeführte *Theorie der Diaschisis* oder des an distinkten anatomische Verbände angreifenden und später ablaufenden Shockes.

Wir haben inzwischen aber auch durch spätere weitere *klinische* Beobachtungen erfahren, dass, ebenso wie das cerebrospinale «Uhrwerk» resp. dessen Gang—auch in Zusammenhang mit der stetigen entwickelungsgeschichtlichen Vervollkommnung dieses Werkes (Verfeinerung der kortikalen Leistungen)—die verschiedenen *Gefühls- und Instinktformen* (Hormetericn, Noohormeterien, Intuition, etc.) bis zur Gesittung und Charakter herauf auf ganz *primitive*, den *Verhältnissen in frühestem Kindesalter entsprechende Stufen*, retrospektiv oder rückläufig, *abgebaut werden können beim gebildeten Erwachsenen* (Abbau und Desorganisation der Gesittung von C. v. Monakow) [1], und derart, dass zwar eben eine gewisse agglutinierte resp fragmentserle Kausalität, ein formalkorrekter Gang der Denkoperationen, noch möglich ist, die momentanen Forderungen auf dem Gebiete des Gefühlslebens und der Instinktwelt, Wünsche etc. aber ganz den *früh kindlichen* resp. *infantilen* (elementare *unmittelbare Forderungen* des Riesenprotoplasma Mensch) entsprechen.

Solche Gesittungs- und Gefühls- «Anachronismen» mit unvermitteltem Anschluss («notdürftige Strukturen») der einzelnen Funktionsfragmente an einander, Anachronismen in dem Sinne, dass z. B. gut organisierte, später erworbene Bewegungsformen, auch Praxie, Kausalität etc. sich in

[1] vgl. Gefühl, Gesittung und Gehirn. Wiesbaden, 1916.

geschlossenen Zusammenhängen in den Dienst, kindlicher resp. primitiver Instinkte stellen (bis zu den Urtrieben),—bilden häufig einen wesentlichen Inhalt der Psychosen. Das Dominieren entsprechender «Begehren» (Klisis) und «Abwehrregungen» (Ekklisis) ist in Fällen von Dem. präcox meist nicht schwer nachzuweisen. Für die Modifikation im gesammten Gefühlsleben solcher Pat., die auf Wirkung abnormer Säfte, auf Insuffizienz der Plexus und des Gliaschirms zurückzuführen wir heute geneigt sind, konnten zu Jacksons Zeit, mangels ausreichender Kenntnisse, bes. auch auf dem Gebiete der inneren Sekretion, irgend welche brauchbare biochemisch resp. biologische Argumente nicht geschöpt werden. Der *Grundgedanke* eines Abbaus der Funktion war aber auch in dieser Beziehung Jackson nicht entgangen.

Das Wesen für die temporäre, periodische, protrahierte, resp. chronische Desorganisation der instinktiven Welt bei der Dem. präcox darf nun, meiner Ansicht nach nach dem hentigen Stande unseres Wissens zum guten Teil auf eine *Insuffizienz der Leistungsfähigkeit der Schutzmembranen*, die zum grossen Teil dem morphogenetisch *alten* Besitz der Produkte der medialen Wand des Medullarrohres (Ependym, Plexus) angehören, zurückgeführt werden. Und da wäre es verlockend anzunehmen, dass die den funktionellen Abbau in Szene setztenden chemischen Körper (die zweifellos zum grossen Teil aus dem Stoffwechsel stammen) in verwandter Weise, aber in *ihrer* Art (d. h. unter fortgesetzt weiterem Abbau in noch einfacher zusammengesetzte chemische Körper, ahnlich wie die Narkotica, Excitantia, Sedativa auf die entsprechenden zentralen Apparate höchsten funktionellen Niveaus) temporär und event protrahiert einwirken.

Ich komme nun auf den von mir mitgeteilten Fall von juveniler Katatonie und Verblödung nochmals zurück und möchte nun prüfen, ob und wie es sich mit den vorstehend niedergelegten biologischen und pathologisch-morphologischen Betrachtungen in Einklang bringen lässt.

Wir fanden bei Bied. auf der einen Seite in einzelnen Kortexpartien (besonders im Frontallappen) schwere Strukturveränderungen, auf deren Anwesenheit wahrscheinlich die Exekution der pathologischen Ausdrucksbewegungen, die abnormen Körperhaltungen (katatonische Starre und Stupor) die Stereotypie, der Mutazismus, die tickartigen Bewegungen, ferner die Fragmentierung der Denkoperationen resp. der Kausalität (grob agglutinierte Form) etc., kurz alle Symptome, die gekenntzeichnet

sind als Produkte einer Desorganisation in Betriebe der *Maschine* (höhere Innervationsstörungen), zurückzuführen sind. Es sind das mehr *mechanische* Abbauerscheinungen; charakterisiert durch Hemmungsvorgänge («antipathische Anastole») verbunden mit Störung der zeitlichen Struktur, mit falscher Summation der sukcessiven, in einer rhytnmischen Serie sich auswirkenden Reizdifferenziale, wodurch notwendig u. a. auch Irritationssymptome (z. B. Krampfformen) in den höchsten führenden Apparaten hervorgebracht werden: automatisches Spiel elementarer Innervationsmechanismen. Auf der anderen Seite treffen wir aber offenkundige, auf Bildungsfehler und spätere Atrophie hindeutende Veränderungen (Hypoplasie der Seitenventr.) in den *Plexus chor. der Hemisphären* sowie Wucherung resp. Ablation des Ependyms (bei leidlicher Erhaltung der Rautenplexus).

Diese letzteren Veränderungen gestatten meiner Ansicht nach den Schluss, dass die genannten Gebilde als «Schutzmembrane» und innere Sekretionsflächen versagten d. h. unzureichend waren für eine einigermassen regulierte Ausstattung des Hirnparenchyms mit passenden Säften, sowie, dass sie daduch die Kortexstrukturen allen möglichen Giftwirkungen aussetzten: funktionelle *Insuffizienz der Hemisphärenplexus.*

Da der Kortex überdies (ob primär oder sekundär, sei dahingestellt) eigene schwere histologische Veränderungen darbot, so wird die Kombination der Störungen auf dem Gebiete der Instinkt- und Gefühlswelt mit einer solchen auf dem Gebiete des maschinellen psychischen und innervatorischen Betriebs morphologisch einigermassen befriedigend erklärt. Hier wäre man also in der Tat berechtigt, der früher dargelegten Auffassung Raum zu geben, dass in der *Insuffizienz der Leistungsfähigkeit der die Säfteversorgung, besonders im Grosshirn, ordnenden Plexus chor. eine Hauptursache* jener das Krankheitsbild der Katatonie zusammensetztenden Erscheinungen zu suchen ist, ganz besonders jener das Gefühls- und Instinktleben berührenden Erscheinungen (Abbau der Affektivität auf prisnitroste Entwickelungsstufe, die Stufe elementarer Selbsterhaltungsinteressen; Verteidigung der Organismus gegen die Krankheit). Es handelt sich da un Abwehr gegen Schäden, die nicht exteroceptiv d. h. aus der Umwelt fliessen, sondern im unzulänglich ernährten, sich fortgesetzt rückbildenden zentralen Organ, zu suchen sind, vom Pat. aber global in die *Aussenwelt* resp. in die verschiedenen Sinnesgebiete (perceptive Sphären) verlegt werden: eine blinde Ekklisis, die sich ihrem Wesen nach

nach innen richtet. Dem eng verketteten «*Zusammenwirken*» morphologischer Veränderungen im *Kortex* selbst, mit angemessenen in den *Plexus chor.*, an der Ventrikelwand, Gliaschirm, etc. sich kundgebenden (Ueberschwemmung der Hirnsbustanz mit pathologisch zusammengesetzten Sekreten, Toxinen; zu knappe Sekretion von Säften für die geordneten kortikalen Leistungen; mangelhafter Ersatz verbrauchten Materials in den nervösen Strukturen),—solches dürfte meiner Ansicht nach gewöhnlich dem Krankheitsbild der schweren Katatonie entsprechen. Dies ist selbstverständlich nur eine Hypothese, die noch weiterer Stützen bedarf. Wenn wir aber die stattliche Reihe von Fällen, wo Zusammentreffen schizophrener Symptome mit ausgedehnten diffusen «Plexuskrankheiten» (Massenatrophie, Bildungsfehler), die von Kitabayashi und mir mitgeteilt worden sind, in Erwägung ziehen, auf der anderen Seite aber auch die Argumente anatomischer, physiologischer und toxikologischer Natur gebührend berücksichtigen, so dürften die vorstehenden Annahmen einer Berechtigung nicht ganz enbehren.

Zusammenfassung.

Die wesentlichen Resultate vorstehender Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Zu den drei von Kitabayashi und mir provisorisch aufgestellten Hauptformen von Plexuserkrankung, die der Psychose kurzweg zur Basis dienen dürften, nämlich der *parenchymatösen* Form (Massenatrophie), der *vaskulären* (verbunden mit starker bindegewebiger Wucherung in den Zotten) und der *kombinierten* Form [1], wäre nun noch *eine weitere, vierte Hauptform*, an die Seite zu stellen, die wahrscheinlich *der hebephrenen Form der Katatonie* zur morphol. Grundlage dient, nämlich die in dieser Arbeit geschilderte Form, wo *Hypoplasie der Ventrikel mit ungenügender Differenzierung der Plexus chor. laterales*, verbunden mit nachfolgender *schweren Degeneration der missbildeten Plexus sich vorfindet.*

[1] Vgl. Arbeit von S. Kitabayashi a. a. O.

Zürich, den 23. Februar 1922.

Resumen.

Hechos, tanto embriológicos y de anatomía comparada como de anatomía experimental y fisiológica, demuestran con gran probabilidad que las más antiguas disposiciones del ectodermo, es decir, los plexos coroideos y la tela coroidea, los tejidos ependimales y subependimales, como también la neuroglia, forman un *complejo funcional coherente* (cortina de glía de Achúcarro), el cual desempeña una función de secreción interna de un orden elevado (regulación del acarreo de las hormonas y chalonas suministradas por las glándulas vasculares en la estructura del cortex). En este sentido representan los plexos coroideos y el epéndimo una especie de *membrana protectiva* (barrera ectomesodermal) intercalada entre el mesodermo y el parénquima cerebral. Esas membranas segregan y dejan pasar solamente aquellas substancias (hormonas) que exige su organismo en cada momento para la existencia y mantenimiento del tubo medular, y que son especiales portadoras *de los estímulos del instinto*, es decir, principalmente substancias que no le pueden proporcionar la sangre y la linfa de la circulación. De esto último se ocupa el tejido cerebral, especialmente con oxígeno, agua, Na Cl y otras sales (Schläpfen). Las relaciones entre el parénquima cerebral y el plexo coroideo se verifican, no solamente por el líquido cerebroespinal, sino también de célula a célula (células migratorias, Kolmer) o por difusión, o también por coloides, utilizando los recubrimientos ependimales. La salida de los materiales empleados se verifica en el espacio aracnoideo (saco lumbar).

Estas suposiciones se encuentran poderosamente apoyadas en las observaciones anatómicopatológicas mías y de Kitabayaschi, las cuales muestran que en variadas formas de perturbaciones mentales crónicas, sobre todo en la esquizofrenia y parálisis progresiva, los plexos coroideos y el epéndimo sufren siempre graves modificaciones estructurales, modificaciones que, cuando la corteza cerebral no ha sido atacada primeramente, puede conducir a modificaciones histológicas *secundarias* (acumulación de productos de regresión en los cuerpos medulares y en la substancia gris).

Kitabayaschi y yo hemos aceptado provisionalmente, en los plexos coroideos, tres formas de modificaciones patológicas: a), *vascular;*

b), *parenquimatosa* (atrofia), y c), *mixta*. A estas tres formas hay que añadir, según mis investigaciones antes indicadas, una cuarta (también mixta), que está representada por las observaciones comunicadas en este trabajo, a saber: d), *la forma disgenética*, que consiste en la pequeñez de las vellosidades, en su aislamiento de la pared ependimal, en la hipoplasia de los ventrículos laterales.

Es probable que esta última forma, que se combina con procesos patológicos posteriores, sirva de base morfológica a la forma *ebefrénica* de la demencia precoz. Concepción es ésta que debe considerarse como una hipótesis de estudio.

SOBRE EL ORIGEN DE LAS CÉLULAS EOSINÓFILAS DEL TEJIDO CONECTIVO

POR

F. JIMÉNEZ DE ASÚA

Del Laboratorio de Histología normal y patológica
de la Junta para Ampliación de Estudios.

En un trabajo recientemente publicado [1] acerca de las células cianófilas (*Plasmazellen*) y de las células cebadas (*Mastzellen*) que se encuentran en el tejido conectivo, tanto en condiciones normales como en circunstancias patológicas, probábamos que ambos tipos celulares derivaban de un mismo corpúsculo, la célula linfocitoide del tejido conectivo (célula enana o cianofiloblasto de Cajal), a través de una fase común, caracterizada por ligera basofilia protoplásmica marginal y por el llamado núcleo en rueda (esferas cromatínicas gruesas dispuestas ordenadamente en la periferia) que hasta ahora estaba considerado como propio y específico de las células cianófilas. A partir de dicha fase, y conservándose el núcleo inalterado, el protoplasma sufre diversas modificaciones, marcándose más su basofilia en aquellos elementos destinados a transformarse en células cianófilas y sembrándose de granulaciones finas y basófilo-ortocromáticas, que luego se hacen gruesas, y basófilo-metacromáticas, en aquellos destinados a convertirse en células cebadas.

Confirmábamos, pues, la teoría primeramente emitida por el sabio maestro Cajal (en cuanto a la formación de las células cianófilas se refiere) y demostrábamos además el íntimo parentesco entre estas células y las *Mastzellen*, gracias a las indudables fases de transición encontradas por nosotros y que pueden sorprenderse no sólo en una misma preparación, sino hasta algunas veces en el mismo campo microscópico. El llamado núcleo en rueda por Pappenheim no es, seguramente, un carácter particular de las células cianófilas, como sostenía Marschalkó y acepta gran

[1] F. Jiménez de Asúa: «Células cianófilas y células cebadas (Plasmazellen y Mastzellen).» *Arch. de Cardiol. y Hematol.*, 1922, febrero y marzo.

número de investigadores, sino que representa, verosímilmente, una estructura propia de la fase de actividad de los corpúsculos linfocitoides al evolucionar en elementos de tipo más diferenciado.

Por las razones expuestas, indicábamos brevemente en el mencionado trabajo que de ser cierta la afirmación hecha por algunos investigadores de que las células eosinófilas que existen en los tejidos (particularmente en determinadas circunstancias patológicas) no proceden de la sangre sino que se forman *in situ*, probablemente habían de pasar también por la fase de modificación nuclear señalada a propósito de las células cianófilas y cebadas.

Sin embargo, el problema no parece de fácil resolución, pues si no son pocos los autores que explican las eosinofilias locales como debidas a la génesis *in situ* de células eosinófilas, independientemente de su producción por los órganos hemopoiéticos, no son menos los que afirman que los corpúsculos eosinófilos se engendran exclusivamente en los órganos hemopoiéticos (médula ósea) y que pasan a los tejidos por un quimiotactismo positivo (substancias eosinófilotácticas), sin contar también con que el problema se complica si tenemos en cuenta que la significación misma de los gránulos eosinófilos ha sido discutida, ya que algunos investigadores mantienen que son productos fagocitados, especialmente restos de hematíes, mientras otros opinan que son productos de elaboración del protoplasma, bien de un tipo especial, independiente de las restantes elaboraciones granulares de los leucocitos, o bien representante de una fase particular de las granulaciones neutrófilas o pseudoeosinófilas.

Existen, por tanto, planteados los siguientes problemas que vamos a tratar de resolver:

A) Las células eosinófilas de los tejidos, ¿son leucocitos acidófilos extravasados, o se forman localmente a expensas de células propias del conectivo por procesos semejantes a los señalados por nosotros para las células cianófilas y cebadas?

B) Si al menos parte de las células eosinófilas de los tejidos son leucocitos acidófilos extravasados, ¿proceden exclusivamente de la médula ósea, o son capaces de formarlos también otros órganos hemopoiéticos (bazo o ganglios), sin que para ello sea necesario que se produzca una transformación mieloide del parénquima?

C) ¿Es posible en algún caso que la actividad displásica de las células menos diferenciadas del tejido conectivo pueda dar lugar directamente a células eosinófilas?

D) ¿Existe alguna relación entre las granulaciones eosinófilas y los productos fagocitados, especialmente restos de hematíes englobados por fagocitos?

E) Los leucocitos con granulaciones eosinófilas, ¿son independientes de los otros tipos de granulocitos, o representan solamente expresiones morfológicas de momentos funcionales distintos?

Material y técnica.

Para realizar nuestras investigaciones nos hemos valido especialmente de piezas patológicas, ya que en circunstancias normales son tan raras las células eosinófilas de los tejidos, que hubiera sido necesario examinar innumerables preparaciones para encontrar algunas formas, y, además, porque exagerándose en circunstancias patológicas los mecanismos normales, el examen efectuado en tales condiciones da muchas veces la clave que permite la resolución del problema histológico.

Las piezas patológicas estudiadas son de dos clases: obtenidas experimentalmente inyectando a cavias substancias que determinan eosinofilia, y procedentes de procesos patológicos naturales.

Como substancia determinadora de eosinofilia hemos escogido el líquido hidatídico reciente, sin adición de antisépticos, que es fácil de obtener y cuya cualidad de excitar la formación de eosinófilos es bien conocida. El líquido, en cantidad de medio centímetro cúbico, fué inyectado, en días alternos, en la cara inferior de la lengua de los animales en experiencia (cavias).

Hemos preferido dicha región por dos razones: la seguridad de realizar la inyección siempre en el mismo lugar y la facilidad de obtener buenos cortes por congelación.

De los cuatro cavias objeto de investigación, el I recibió tres inyecciones y el II cuatro, siendo sacrificados a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas de la última inyección, respectivamente. En estos dos cavias nos proponíamos asistir a los primeros fenómenos de formación *in situ* o de quimiotaxis, por lo que el tratamiento fué breve. Los cavias III y IV recibieron, por el contrario, 17 y 18 inyecciones, respectivamente, siendo sacrificados a las cuarenta y ocho y veinticuatro horas de las últimas inyecciones. La diferencia entre la duración de los tratamientos de los ca-

vias I y II y III y IV podría poner de manifiesto la posibilidad de que fuesen diversos los modos de reacción (extravasación de los eosinófilos circulantes o formación local), según se tratase de estímulos pocas o muchas veces repetidos. Recordando que Pröscher obtuvo resultados diferentes según que la substancia inyectada fuese de fácil o difícil absorción, al cavia IV, que era de mayor talla que los otros tres, le fué inyectada una mezcla de medio centímetro cúbico de líquido hidatídico y medio centímetro cúbico de gelatina fundida, que se coagulaba rápidamente al enfriarse.

Por último, las piezas procedentes de procesos patológicos naturales (dermopatías, tumores) deberían informarnos sobre la génesis de las células eosinófilas, que se encuentran en determinadas y no muy frecuentes ocasiones, cuando la acción determinante de la eosinofilia se desenvuelve continuada y crónicamente.

Para proceder en condiciones iguales a las que presidieron nuestras investigaciones sobre las células cianófilas y cebadas, la fijación de las piezas hízose en formol al 10 por 100, realizando cortes con el micrótomo de congelación y tiñéndolos por el método de Del Río-Hortega al carbonato de plata amoniacal, que proporciona bellísimas coloraciones nucleares.

En determinadas circunstancias, quizá si la fijación formólica era prolongada o había sido precedida de fijación en alcohol, algunas de las granulaciones eosinófilas aparecían teñidas en color negruzco por la plata; pero la mayor parte de las veces no se coloreaban con el mencionado reactivo, precisándose la tinción complementaria con solución acuosa de eosina al 1 por 100.

Para obtener una buena diferenciación es aconsejable calentar ligeramente el baño de eosina, prolongando su acción algunos minutos, dejar los cortes durante algunas horas en agua común con una gota de la solución de eosina, tratar rápidamente por los alcoholes y montar como de ordinario. Lógranse de este modo imágenes nucleares de contornos y estructuras bien precisos y que no dan lugar a dudas, como ocurre algunas veces con las suministradas por las anilinas.

A) *Las células eosinófilas de los tejidos, ¿son leucocitos acidófilos extravasados, o se forman localmente a expensas de células propias del conectivo por procesos semejantes a los señalados por nosotros para las células cianófilas y cebadas?*

Ehrlich [1], Levaditi [2], Opie [3], Maximow [4], Kappis [5], Schridde [6], Rossi [7], Fischer [8], Naegeli [9], y muchos más que no citamos para no hacer interminable esta lista, basándose en la semejanza existente entre las células eosinófilas de los tejidos y los leucocitos eosinófilos de la sangre, así como en el paralelismo entre la intensidad de las eosinofilias local y hemática, no dudan en afirmar que los corpúsculos eosinófilos que en determinadas condiciones se hallan en los tejidos jamás se forman *in situ*, sino que proceden de la sangre, siendo arrastrados hacia aquéllos en virtud de procesos de quimiotactismo. Por el contrario, otros autores como Neusser [10], Griffon y Abrami [11], etc. (en procesos cutáneos); Gollasch [12], Leyden [13], Neusser [14], Teichmüller [15] (en ciertas afecciones de las vías respiratorias, especialmente el asma); Heidenhain [16], Stutz [17] (en la mucosa intestinal); Pas-

[1] Ehrlich: «Ueber die specifischen Granulationen des Blutes.» *Verhandl. des Physiol. Gesellsch.* Berlín, 1878-79, núm. 20.

[2] Levaditi: *Le leucocyte et ses granulations.* París, 1902.

[3] Opie: «An experimental study of the relations of cells with eosinoph. granulations to infection with an animal parasite (trichina spiralis).» *Amer. Journ. of the Med. Science,* CXXVII, 1904.

[4] Maximow: «Über die Zellformen des lockeren Bindegewebes.» *Arch. f. mikros. Anat.*, LXVII, 1906, pág. 680.

[5] Kappis: «Hochgradige Eosinophilie des Blutes bei einem malignen Tumor der rechten Lunge.» *Münch. med. Woch.*, 1907, pág. 881.

[6] Schridde: *Entzündungs-lehre.* Jena, 1910.

[7] Rossi: «L'eosinofilia locale nei più comuni granulomi.» *Sperimentale,* LXIV, 1910, pág. 315.

[8] Fischer: «Ueber die lokale Anhäufung eosinoph. gekörnter Leukocyten in der Geweben, besonders beim Krebs.» *Beiträge zur path. Anat. und allg. Path.*, LV, 1913, pág. 1.

[9] Naegeli: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.* Leipzig, 1919, pág. 689.

[10] Neusser: «Klinisch-haematologische Mittheilungen.» *Wien. klin. Woch.,* 1892, páginas 41 y 64.

[11] Griffon y Abrami: «Eosinophilie local dans un cas d'érythème bulleux.» *Soc. méd. des Hôp.,* 1906.

[12] Gollasch: «Zur Kenntnis der asthmatischen Sputum.» *Fortschritte der Med.*, 1889, pág. 361.

[13] Leyden: «Ueber eosinoph. Zellen aus dem Sputum von Bronchial-asthma.» *Deut. med. Woch.,* 1891, pág. 1085.

[14] Neusser: *Loc. cit.*

[15] Teichmüller: «Das Vorkommen und die Bedeutung der eosinoph. Zellen in Sputum.» *Deut. Arch. f. klin. Med.,* LX, 1898, pág. 576.

[16] Heidenhain: «Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut.» *Pflugers Arch.*, LXIII. Suppl., 1888, pág. 76.

[17] Stutz: «Ueber eosinoph. Zellen in der Schleimhaut des Darmkanals.» *Inaug. Diss.* Bonn, 1895.

cheff [1] (en enfermedades oculares); Feldbausch [2] (en tumores); Mosny y Harvier [3] (en el líquido céfalorraquídeo de una meningoencefalitis sifilítica); Pröscher y Pappenheim [4], Stäubli [5], Sabrazès y sus colaboradores [6], Nattan Larrier y Parvu [7], Robin y Fiessinger [8], etc. (en procesos parasitarios naturales o experimentales), explican la eosinofilia local suponiendo que las células eosinófilas se forman en el tejido enfermo.

Marchand y Herzog [9] admiten también la formación de células eosinófilas en el conectivo en condiciones normales, y Ferrata [10] cree haber visto, especialmente en el conectivo de la mucosa intestinal, la producción de eosinófilos de núcleo polimorfo a expensas de células linfoides, opinión a la que se adhiere Weill [11].

Expondremos los resultados por nosotros obtenidos, referentes al punto concreto de que ahora tratamos, describiendo sucesivamente nuestros hallazgos en los cavias I y II (estímulos poco repetidos); en los III y IV (estímulos muy repetidos), y en los casos de eosinofilia local por procesos patológicos naturales (estímulos ininterrumpidos de tipo crónico).

[1] Pascheff: «Recherches sur l'éosinophilie locale oculaire; son origine et rôle biologique.» *Folia Haem.*, XI, 1911.

[2] Feldbausch: «Über das Vorkommen von eosinoph. Leukocyten in Tumoren.» *Virchows Arch.*, CLXI, 1900, pág. 1.

[3] Mosny y Harvier: «Sur un cas d'éosinophilie méningée d'origine locale sans éosinophilie sanguine.» *Arch. Méd. Exp.*, 1907, pág. 273.

[4] Pröscher y Pappenheim: «Über experimentelle Leukocytosen.» *Folia Haem.*, I, 1904, números 11 y 12.—Pröscher: «Ueber experimentelle Erzeugung von eosinoph. Exsudate.» *Folia Haem.*, II, 1905, núm. 8.

[5] Stäubli: «Zur Kenntnis der lokalen Eosinophilie.» *Münch. med. Woch.*, 1905, página 2072.

[6] Sabrazès: «Examen du sang dans les kystes hydatiques. Eosinophilie locale et générale.» *C. R. Soc. Biol.*, LIX, 1905, pág. 49.—Sabrazès y Lafon: «Granulome à Mastzellen et à éosinophiles.» *C. R. Soc. Biol.*, LXIII, 1907, pág. 715.—Sabrazès y Leger: «Eosinophilie locale suscitée dans les canaux biliaires de l'homme par la douve chinoise.» *C. R. Soc. Biol.*, LXIX, 1910.

[7] Nattan Larrier y Parvu: «La valeur de l'éosinophilie chez les malades porteurs de *Filaria loa*.» *Arch. mal. cœur, vaiss. et sang*, 1909, núm. 11.

[8] Robin y Fiessinger: «L'étude biologique d'un cas de ladrerie chez l'homme.» *C. R. Soc. Biol.*, LXVIII, 1910, pág. 452.

[9] Herzog: «Experimentelle Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern.» *Zieglers Beiträge*, LXI, 1916, págs. 325 y 377.

[10] Ferrata: *Le emopatie*, I. Milano, 1918, pág. 392.

[11] Weill: «Ueber die Leukocytären Elemente der Darmschleimhaut der Säugetiere.» *Arch. f. mikros. Anat.*, XCIII, 1919, pág. 1.

En los cavias I y II, que, como se ha dicho, recibieron en la base de la lengua tres y cuatro inyecciones de $^1/_2$ c. c. de líquido hidatídico puro, siendo sacrificados a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas de las últimas inyecciones, observamos, entre los haces musculares del órgano, acúmulos de leucocitos con núcleo muy lobulado y protoplasma sembrado de granulaciones finas, más o menos abundantes, entre los que aparecía escaso número de corpúsculos eosinófilos, cuyo núcleo, con cromatina frecuentemente dispuesta en bloquecillos bastante regulares, afectaba de ordinario la forma bi o trilobular, y más rara vez la de herradura o salchicha (véase fig. 5.ª). En el cavia I no se practicó análisis de sangre; en el II, el análisis hecho momentos antes de sacrificar al animal dió el siguiente resultado: leucocitos de granulaciones finas, 51 por 100; leucocitos eosinófilos, 3 por 100; leucocitos de granos basófilos, 1 por 100; linfocitos, 36 por 100; monocitos, 9 por 100.

De los cavias inyectados largo tiempo (17 y 18 inyecciones), el III, tratado con líquido hidatídico puro, presentaba en el lugar de las inyecciones una pequeña mancha amarillenta perceptible macroscópicamente al cortar la pieza, y que en el examen microscópico aparecía constituída por una gran masa de leucocitos de núcleo multilobulado, desprovistos de granulaciones o con escasos granos finos, que se hacían más numerosos y algo más gruesos en los elementos situados en las zonas más periféricas del foco. En las regiones más alejadas de éste encontrábanse escasísimos leucocitos eosinófilos, cuyos caracteres morfológicos eran semejantes a los señalados a propósito de los cavias I y II. El análisis de sangre dió el siguiente resultado: leucocitos con granulaciones finas, 59 por 100; linfocitos, 32 por 100; monocitos, 9 por 100.

Los resultados obtenidos en el cavia IV (inyectado con una mezcla a partes iguales de líquido hidatídico y gelatina fundida) fueron, sin duda, los más convincentes. En todo el espesor de la lengua, si bien con cierta preferencia en las regiones más superficiales de la cara inferior del órgano, existían, entremezclados con algunos leucocitos de núcleo polilobulado y granulaciones finas (sobre los cuales insistiremos más adelante), abundantes leucocitos eosinófilos [1], de contorno algo irregular como corresponde a corpúsculos en movimiento y situados preferentemente

[1] Señalemos de pasada que las granulaciones eosinófilas de los cavias tienen de ordinario forma de bastoncillos, como ya han indicado algunos investigadores. (Véase fig. 4.ª)

en los espacios conectivos, que aparecían más amplios que de ordinario por la rotura y degeneración de algunas fibras musculares. El núcleo de dichos leucocitos, con los caracteres estructurales antes descritos, presentábase de ordinario dividido en dos, tres y, con menor frecuencia, cuatro lóbulos, no constituyendo tampoco una rareza los elementos con núcleo en forma de salchicha. Escasísimos eran, por el contrario, los provistos de núcleo esférico (véase fig. 1.ª). El examen hematológico el día en que se sacrificó al animal dió la fórmula siguiente: Leucocitos con granulaciones finas, 37 por 100; leucocitos eosinófilos, 18 por 100 (la mayor parte con núcleo en forma de salchicha); linfocitos, 39 por 100; monocitos, 6 por 100.

Examinando en conjunto los resultados obtenidos en la parte experimental de nuestras investigaciones, resaltan evidentemente dos hechos: 1.° El paralelismo entre la eosinofilia general y la eosinofilia local. 2.° La ausencia de formas que pudieran ser interpretadas, sin lugar a dudas, como fases de transición entre los elementos linfocitoides o de otro tipo del tejido conectivo y los corpúsculos eosinófilos existentes. Es más: en el cavia IV la proporción de células eosinófilas de núcleo polilobulado (2, 3 y 4 lóbulos) era con toda evidencia más elevada en el tejido que en la sangre circulante, donde, como hemos dicho, imperaban los corpúsculos con núcleo en forma de salchicha o de herradura. Esta desproporción, que también es de notar en lo que se refiere a los núcleos de los leucocitos de granos finos que jamás llegan a presentar en la sangre 8, 9 y 10 lóbulos (como con gran frecuencia nos ha sido posible observar en los tejidos), es, sin duda, debida a que la lobulación nuclear no es un fenómeno únicamente ligado a la edad de los leucocitos, como supone harto esquemáticamente Arneth, de cuyas doctrinas cada vez nos sentimos más distanciados, sino que está condicionada por los movimientos del corpúsculo leucocitario y por su paso a través de estructuras más o menos apretadas.

Nos encontramos, pues, en presencia de formas de leucocitos eosinófilos en movimiento que, sin duda, proceden de la sangre, ya que en ella se encuentran en gran cantidad, y no es posible sorprender fases de evidente transformación local que permitan sospechar que la eosinofilia general sea efecto y no causa de la eosinofilia local.

Diferentes son, por el contrario, los resultados obtenidos en los procesos patológicos naturales que se acompañan de eosinofilia local, es de-

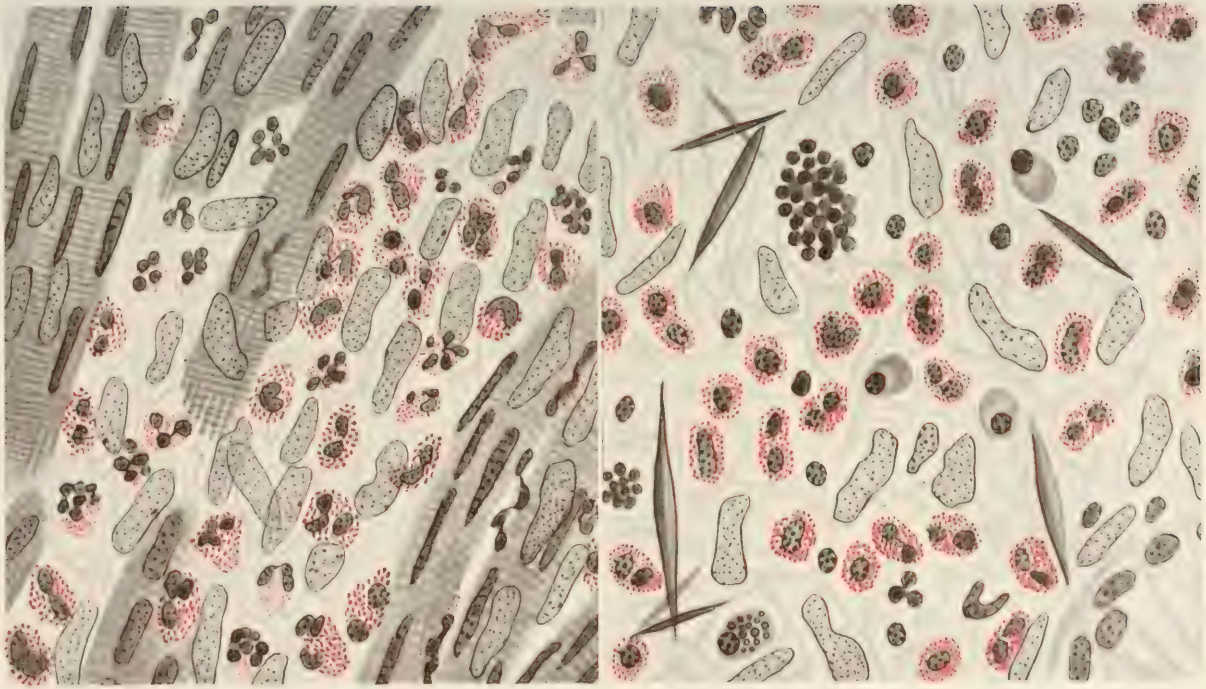


Fig. 1.ª—*Corte de lengua de cavia inyectado con líquido hidatídico y gelatina fundida.* Obsérvese el predominio de eosinófilos bi y trilobulados y la presencia de leucocitos con granos finos y núcleo multilobulado.

Fig. 2.ª—*Corte de pólipo duodenal.* Es de notar la abundancia de células eosinófilas con núcleo redondo y cromatina dispuesta ordenadamente en bloques periféricos. Encuéntrase también células plasmáticas, cuerpos de Russel y cristales de Ch. Leyden.

cir, cuando la causa que la provoca obra crónica y continuadamente, y no del modo interrumpido, y en cierto modo brutal, con que forzosamente deben realizarse los experimentos. Las piezas anatomopatológicas en que se encuentra intensa eosinofilia local no son, en verdad, muy frecuentes, por lo que hemos precisado examinar un gran número de ellas hasta obtener algunas preparaciones aceptables, entre las cuales las más bellas y convincentes fueron, sin duda, las obtenidas de un pólipo doudenal que en la figura 2.ª representamos. En dicho pólipo encontrábanse regiones en las que, entremezcladas con corpúsculos linfocitoides de núcleo en rueda, células plasmáticas típicas y degeneradas (cuerpos de Russell y cristales de Charcot Leyden, las células eosinófilas constituían legión. El núcleo de estas células aparecía en gran número de elementos con forma redondeada y estructura bastante semejante a la del llamado núcleo en rueda [1], si bien debemos confesar que no siempre presentaba un aspecto tan típico como el que se observa en las células cianófilas y cebadas, lo cual no quiere decir que fuesen infrecuentes las formas con la mencionada estructura (véase fig. 5.ª). En otros corpúsculos el núcleo era más alargado, tendiendo a la bilobulación, y, por último, encontrábanse también, predominando en ciertas zonas y en cantidad muy inferior en otras, elementos con núcleo en alforja o de aspecto variado, si bien eran raras las formas trilobuladas.

Aspecto semejante hemos observado también en las lesiones intestinales producidas en el caballo por la esclerostomiasis [2], en las que, no obstante la dificultad que para la observación de las particularidades del núcleo opone el tamaño de las granulaciones eosinófilas del caballo, podía apreciarse, sin la menor vacilación, que el mayor número de los cor-

[1] No queremos dejar de consignar que Cattaneo ha observado en los procesos inflamatorios asépticos experimentales elementos eosinófilos con núcleo semejante al de las células plasmáticas, y recuerda que Howard y Downey han admitido la transformación de células plasmáticas en células eosinófilas. No obstante, Cattaneo se declara contrario a esta hipótesis y mantiene que tales formas de corpúsculos eosinófilos serían leucocitos eosinófilos atraídos por acciones quimiotácticas.

[2] Las preparaciones a que nos referimos fueron facilitadas por el profesor Prenant a nuestro maestro el Dr. Del Río-Hortega, el cual nos las ha cedido para su estudio. Significamos nuestro agradecimiento a ambos. Las piezas habían sido fijadas en el líquido de Bouin, y los cortes teñidos con azul de metileno y eosina.

púsculos eosinófilos (que también en este caso se hallaban mezclados con células cianófilas y células cebadas) exhibía un núcleo redondo con bloques de cromatina iguales, dispuestos ordenadamente en la periferia (núcleo en rueda). (Véase fig. 5.ª)

Puede, por tanto, asegurarse que, mientras en los casos en que las substancias que originan la eosinofilia local actúan con interrupción, difundiéndose rápidamente por todo el organismo, no se provoca la formación *in situ*, sino que se produce una hiperplasia en los órganos hemopoiéticos, con la consiguiente eosinofilemia y subsiguiente atracción de eosinófilos al punto de entrada de la substancia irritante; la excitación eosinófilopoiética crónica e ininterrumpida en un determinado foco, termina por provocar en los corpúsculos linfocitoides del conectivo de la región afectada la elaboracion de granulaciones eosinófilas, máxime cuando dichos corpúsculos se encuentran ya en estado de actividad, como lo prueba el hecho de que en los dos casos referidos en que el fenómeno era más evidente existían células cianófilas, y en uno de ellos también células cebadas.

El núcleo redondo de los corpúsculos eosinófilos derivados de las células linfocitoides del tejido conectivo puede lobularse, y de esta facultad son expresión las formas de núcleo alargado y bilobular; claro es que no puede negarse la posibilidad de que a la masa de células eosinófilas de origen local vengan a añadirse las atraídas de la sangre circulante por las substancias eosinófilotácticas, y con toda verosimilitud algunas formas de núcleo lobulado reconocerán este origen.

B) *Si al menos parte de las células eosinófilas de los tejidos son leucocitos acidófilos extravasados, ¿proceden exclusivamente de la médula ósea, o son capaces de formarlos también otros órganos hemopoiéticos (bazo o ganglios) sin que para ello sea necesario que se produzca una transformación mieloide del parénquima?*

Los autores que defienden la imposibilidad de formarse las células eosinófilas *in situ* son también partidarios de que la médula ósea es la única parte del sistema hemopoiético capaz de engendrarlas; pero algunos investigadores, a cuya cabeza figura Dominici [1], admiten que los eosinófilos pueden formarse de dos modos: el *mieloide*, por la transformación del mielocito basófilo homogéneo (mielo-

[1] Dominici: «Les origines des polynucléaires ordinaires du sang des mammifères.» *Arch. méd. exp.*, XIII, 1901.—Dominici: «De l'origine lymphatique ou amyéloïde des polinucléaires ou leucocytes granuleux à noyau polymorphe.» *Folia Haem.*, VIII, 1909.

blasto) en mielocito granuloso, con núcleo mielocitario claro, que después se dispone en lóbulos, y el *linfoide*, por transformación de los linfocitos, cuyo núcleo, que no se modifica en dimensiones ni en densidad cromatínica, emite tuberosidades o lóbulos que se pediculizan. La diferencia entre los elementos de uno y otro origen radica, pues, en que el núcleo es más obscuro y contraído en los de origen linfoide que en los de origen mieloide. Según Weill [1], en el bazo del hombre adulto se producen eosinófilos a expensas de células del tipo de linfocitos, pero a través de la fase de mielocitos; en fin, Simón [2] y Aubertin y Ambard [3], han logrado provocar la producción de eosinófilos en el bazo mediante inyecciones de secretina; pero a juicio de los autores se trataría de una transformación mieloide con predominio de eosinófilos.

En los cavias I, II y III el escaso número de leucocitos eosinófilos que existían en la sangre circulante ya permitía sospechar que el examen de los órganos hemopoiéticos (bazo y médula) no habría de esclarecer el problema que nos ocupa, pues aun en el supuesto de que el bazo fuese capaz de formar leucocitos eosinófilos, su escasa producción no facilitaría la clara observación del fenómeno. Por el contrario, la elevada eosinofilia general lograda en el cavia IV nos permite abordar el problema con la probabilidad de obtener argumentos en pro o en contra, pues habiendo una hiperproducción, la capacidad eosinófilopoiética del bazo, en caso de existir, podría ponerse fácilmente de manifiesto. En efecto: al examinar los cortes de bazo procedentes de dicho cavia IV, apreciábase en ellos tan gran número de corpúsculos eosinófilos que en el primer momento llegamos a creer que el bazo intervenía en la producción de los eosinófilos circulantes; mas un cuidadoso estudio de su morfología, en comparación con los que se encontraban en la sangre periférica, de su distribución y de su abundancia, en relación con la de otros órganos del mismo animal, nos obligó a ser más cautos en nuestras deducciones. Por lo que a su morfología se refiere, los tipos predominantes eran los de núcleos en forma de salchicha y bilobulados, es decir, precisamente aquellos que predominaban en la sangre circulante; pero las formas de núcleo redondeado no eran tan frecuentes como fuera de esperar en el caso de que se formaran

[1] Weill: «Ueber des regelmässige Vorkommen von Myelocyten in der Milz des erwachsenen Menschen.» *Arch. f. mikros. Anat.*, XCIII, 1919, pág. 82.

[2] Simon: «Sur quelques effets des inyections de sécrétine.» *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1907, pág. 78.

[3] Aubertin y Ambard: «Eosinophilie sanguine et transformation myéloïde de la rate sans éosinophilie intestinale.» *C. R. Soc. Biol.*, 1907, pág. 263.

a expensas de células esplénicas por el modo linfoide o el modo mieloide, empleando las expresiones de Dominici [1]. Si a esto se añade que aunque aparecían en todas las regiones del bazo, eran más abundantes en los senos pulpares, donde se mezclaban con leucocitos de granulaciones finas y hematíes, y en la periferia de los folículos, es decir, allí donde quedan abiertos los capilares, procedentes de la arteria del folículo (véase fig. 3.ª), y que el estudio de otros órganos, por ejemplo el hígado, permitía observar también eosinófilos en gran abundancia, no nos parece aventurado afirmar que los resultados obtenidos, si bien no autorizan a formar juicio definitivo, son argumentos muy expresivos en favor de que la médula ósea [2] es el único órgano hemopoiético en el que se forman los leucocitos eosinófilos, que al llegar a su madurez pasan a la sangre y de allí acuden a los lugares en que actúan las substancias eosinófilotácticas, constituyendo las eosinofilias locales de origen sanguíneo.

Se comprende que en los casos en que exista una transformación mieloide del bazo o en aquellos en que la causa excitadora de la formación de eosinófilos se halle localizada en él, este órgano intervendrá en mayor o menor grado en la formación de células eosinófilas.

C) *¿Es posible en algún caso que la actividad desplásica de las células menos diferenciadas del tejido conectivo pueda dar lugar directamente a células eosinófilas?*

Hace pocos años, Franco y Ferrata [3] señalaron en la sangre de los individuos afectos de leucemia mieloide la presencia de corpúsculos, que no podían ser clasificados como formas maduras o inmaduras de la serie leucocitaria, caracteri-

[1] Se comprende que usando, como nosotros usamos, un método que proporciona irreprochables imágenes nucleares en las que los granos cromatínicos se tiñen distintamente, no podíamos esperar que, en el caso de confirmarse la doctrina de Dominici, los núcleos de tipo linfoide apareciesen obscuros y contraídos (salvo si se tratara de núcleos picnóticos), sino que tales imágenes serían reemplazadas, bien por el tipo nuclear de los corpúsculos linfocitoides en reposo, es decir, con granos de cromatina desiguales e irregularmente dispuestos, o bien por los típicos aspectos de núcleo en rueda.

[2] La médula osea de los cavias sometidos a investigación fué estudiada en extensiones sobre portaobjetos teñidas por el líquido de Giemsa después de fijación en alcohol metílico. Los leucocitos eosinófilos, en sus varias fases de maduración, encontrábanse en escasa cantidad en la médula osea del cavia III, bastante numerosos en las pertenecientes a los cavias I y II y muy abundantes en la del cavia IV.

[3] Franco y Ferrata: «Cellule istioide (emoistioblasti) e loro derivati nel sangue circolante.» *Archivio per le Sc. Mediche*, XLII, 1919, pág. 109.

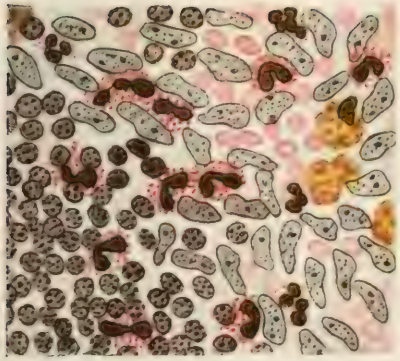


Fig. 3.ª—*Corte de bazo de cavia inyectado con líquido hidatídico y gelatina fundida.* Macrófagos con restos de hematíes y leucocitos eosinófilos situados en la periferia de un folículo y en la pulpa esplénica.

Fig. 4.ª—*Sangre periférica de un caso de leucemia mieloide: A*, hemohistioblasto (Ferrata); *B*, corpúsculo eosinófilo derivado del hemohistioblasto; *C*, leucocitos inmaduros (mieloblastos); *D*, mielocito neutrófilo; *E*, granulocitos neutrófilos; *F*, leucocito eosinófilo

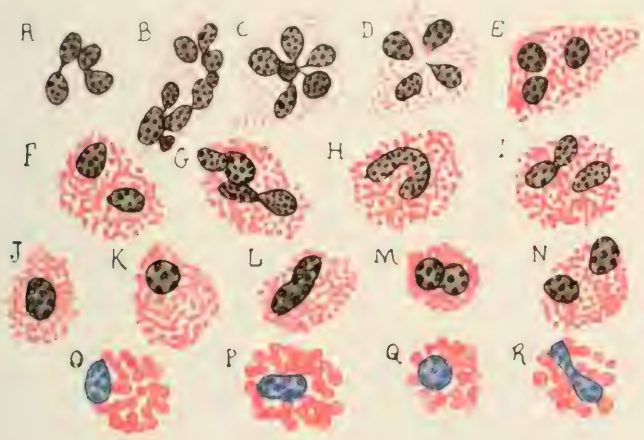


Fig. 5.ª—*Diversos tipos de células pseudocosinófilas y eosinófilas: A-D*, leucocitos de cavia con granulaciones finas de grosor creciente (lengua); *E-I*, leucocitos eosinófilos uni y polilobulados de la lengua de cavia (obsérvese la forma de bastoncillos de las granulaciones); *J-N*, células eosinófilas humanas de las que *J* y *K* son de núcleo redondo con cromatina dispuesta ordenadamente en bloques periféricos (pólipo duodenal); *O-R*, células eosinófilas del caballo (lesiones intestinales producidas por esclerostomas).

zados por su gran tamaño y polimorfismo, por su aspecto endotelioide, laminar, y por su núcleo, constituído por gruesas mallas cromatínicas con espacios claros, provisto de varios nucleolos bien tingibles. Las particularidades nucleares, a excepción de los nucleolos que desaparecen, consérvanse en todas las fases de maduración de estas células, que a partir de un tipo de protoplasma basófilo sin granulaciones adquieren en un principio granulaciones o filamentos azurófilos que luego son substituídos por granos neutrófilos o eosinófilos. Franco y Ferrata, y más tarde Ferrata mismo [1], en un largo y documentado trabajo, identifican, con el nombre de hemohistioblastos, las formas todavía desprovistas de granulaciones con las células indiferenciadas del tejido conectivo (clasmatocitos, células adventiciales), creyendo que en las leucemias tendrían la propiedad de producir granulocitos neutrófilos y eosinófilos que pasarían a la sangre, donde pueden distinguirse fácilmente de los formados por el proceso ordinario medular, merced a los caracteres señalados. Posteriormente, Betances [2] ha observado en la sangre de los embriones de cavia (cuando la médula todavía no está esbozada) la presencia de células eosinófilas, que por sus caracteres nucleares parecen derivar, por diferenciación directa, de la célula mesenquimatosa poliblástica.

En algunos de los numerosos casos de leucemia mieloide por nosotros vistos hemos logrado encontrar en la sangre periférica la presencia de mayor o menor número de elementos especiales con caracteres morfológicos y estructurales que se ajustan completamente a la descripción hecha por Franco y Ferrata (véase fig. 4.ª). Los corpúsculos gigantes con granos eosinófilos aparecen con formas variadísimas y bordes irregulares; las granulaciones son algo más pálidas que las que encierran los elementos ordinarios, y el protoplasma presenta un ligero matiz azulado, signo de que la basofilia primitiva todavía no ha desaparecido completamente. El núcleo, de estructura laxa, se tiñe por el líquido de Giemsa en color más rojizo que el de los comunes leucocitos (por lo que es posible buscar tales células con el objetivo de pequeño aumento), y aunque alguna vez conserva los nucleolos, generalmente los pierde cuando el protoplasma experimenta la diferenciación granular. Es indudable el lazo genético que une a estos corpúsculos eosinófilos con los elementos con núcleo de igual tipo y protoplasma basófilo no granuloso o con granulaciones azurófilas dados a conocer por Franco y Ferrata, pareciéndonos, además, muy probable la interpretación de estos autores al identificar tales células

[1] Ferrata: «Studi sulle emopatie. I. Sulla istogenesi della leucemia granulocitica» *Haematologica*, II. 1921, pág. 242.

[2] Betances: «Cellules a granulations éosinophiles d'origine histioïde dans le sang circulant de l'embryon.» *C. R. Acad. Sc.*, CLXXII, 1921, pág. 1381.

con los elementos menos diferenciados del tejido conectivo, aunque se carezca, hasta ahora, de una prueba irrefutable de ello.

Trataríase, pues, de un tercer modo de formación de corpúsculos eosinófilos, que sólo tendría lugar cuando existiese una profunda alteración de las propiedades citopoiéticas del tejido conectivo.

D) *¿Existe alguna relación entre las granulaciones eosinófilas y los productos fagocitados, especialmente restos de hematíes englobados por fagocitos?*

Ciertos investigadores, partidarios de la formación local de las granulaciones eosinófilas, han supuesto que éstas no representan un producto de secreción celular, sino que reconocen origen exógeno, siendo substancias procedentes de la fagocitosis. Así, por ejemplo, Tettenhamer [1] mantiene que son restos de núcleos englobados; Mesnil [2], cree haber visto la transformación de microbios en granos eosinófilos en el cuerpo de los leucocitos; Brown [3], explica la eosinofilia de la triquinosis por la incorporación al protoplasma celular de fibras musculares degeneradas; en fin, Semmer [4], Sakaroff [5], Klein [6], Stschasnyi [7], Weidenreich [8], Komarowski [9], Leuret y Gauvenet [10], etc., defienden que las mencionadas granulaciones tienen su origen en el englobamiento de restos de hematíes y en la absorción de

[1] Tettenhamer: «Ueber die Entstehung der acidophilen Leukocyten granul. aus degenerirenden Kernsubstanz.» *Anat. Anzeiger*, VIII, 1893, pág. 223.

[2] Mesnil: «Sur le mode de resistence des vertébrés inférieurs aux invasions microbiennes artificielles.» *Ann. Inst. Pasteur*, 1895, pág. 301.

[3] Brown: «Studies on the with special reference of the increase of the eosinoph. cells.» *Journ. of exp. Med.*, 1898, núm. 3.

[4] Semmer: «Ueber Faserstoffbildung im Amphibien und Vögelblut und der Entstehung der roten Blutkörperchen d. Säugetiere.» *Inaug. Diss.*, Dorpart, 1874.

[5] Sakaroff: «Ueber die Entstehung der eosinoph. Granulationen des Blutes.» *Arch. f. mikros. Anat.*, 1895, pág. 370.

[6] Klein: «Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilen der Gewebe und des Blutes.» *Cbl. f. inn. Med.*, XX, 1899, pág. 97.

[7] Stschasnyi: «Ueber die Histogenese d. eosinoph. Granul. in Zusammenhang mit der Hämolyse.» *Zieglers Beiträge*, XXXVIII, 1905, pág. 449.

[8] Weidenreich: «Zur Frage nach der Entstehung der eosinoph. Leukocyten.» *Folia Haem.*, II, 1905. Weidenreich: «Die Leukocyten und verwandte Zellformen.» *Ergebn. der Anat. und Entwick.*, XIX, 1909, pág. 621.

[9] Komarowski: «Zur Frage der lokalen Eosinophilie und der eosinoph. Erkrankungen des Darmes.» *Russkij Wratsch.*, 1909, núm. 4. Ref. *Wien. klin. Woch.*, 1909, pág. 648.

[10] Leuret y Gauvenet: «Eosinophilie pleurale et générale.» *C. R. Soc. Biol.*, LXX, 1911, pág. 677.

hemoglobina puesta en libertad por procesos hemolíticos. Sternberg [1], Weinberg y Seguin [2], Cattaneo [3], entre otros autores, han impugnado estas ideas, asegurando que jamás han logrado ver imágenes que pudieran ser interpretadas como formas de transición, entre los fagocitos con restos de hematíes y los leucocitos con verdaderos granos eosinófilos, fases que tampoco ha logrado ver Weidenreich; quien supone que intervendría un tercer factor desconocido en los casos en que los restos globulares se transformaran en granulaciones eosinófilas. Por último, Pisani [4], estudiando las formas celulares que aparecen en los derrames pleurales eosinofílicos, distingue, además de los eosinófilos propiamente dichos, los corpúsculos con granulaciones pseudoeosinófilas, que serían el resultado de una especial degeneración granulosa de los hematíes fagocitados por macrófagos, que únicamente tendría lugar en determinadas condiciones físicoquímicas que se encontrarían en los casos de derrame pleural eosinofílico.

Aunque no hemos realizado investigaciones especiales, por lo que a este problema se refiere, no queremos dejar de señalar, más que como hecho nuevo como confirmación de lo ya visto por otros autores, que en ningún caso hemos podido observar la transformación de hematíes fagocitados en verdaderos granos eosinófilos, ni siquiera en formaciones que presenten alguna semejanza con ellos. Es más: en algunas preparaciones, especialmente en las procedentes de la lengua del cavia III, donde las inyecciones habían provocado algunas pequeñas hemorragias, apreciábase la existencia de células cargadas de pigmento y restos de hematíes, semejantes a las que se encuentran en el bazo (véase fig. 3.ª) mezcladas con algunos corpúsculos eosinófilos, sin que pudieran observarse fases de transición entre unas y otros. La intervención de un tercer factor (Weidenreich) o de una determinada condición físicoquímica, necesaria para que los restos de hematíes se transformen en gránulos eosinófilos, mal podría invocarse en este caso, pues si existiesen tales circunstancias todos los corpúsculos deberían ser eosinófilos, y de no existir sólo debieran hallarse los comunes macrófagos con hematíes, pero no ambos tipos simultáneamente.

Puede, pues, afirmarse que las granulaciones eosinófilas no proceden

[1] Sternberg: «Ueber die Entstehung der eosinoph. Zellen.» *Zieglers Beiträge*, LVII, 1914, pág. 573.

[2] Weinberg y Seguin: «Recherches biologiques sur l'éosinophilie» (2me partie). *Ann. Inst. Pasteur*, 1915, pág. 323.

[3] Cattaneo: «Sulle cellule eosinofile nei processi infiammatori asettici.» *Haematologica*, I, 1920, pág. 409.

[4] Pisani: «Sulla eosinofilia pleurica.» *Haematologica*, II, 1921, pág. 34.

del englobamiento de substancias acidófilas por los fagocitos, sino que representan un producto de elaboración del protoplasma celular.

E) *Los leucocitos con granulaciones eosinófilas, ¿son independientes de los otros tipos de granulocitos, o representan solamente expresiones morfológicas de momentos funcionales distintos?*

Müller y Rieder [1], Zappert [2], Petzetakis [3], etc., para los leucocitos del hombre; Massart, Demoor y Everard, Cantacuzène, Kanthack y Hardy [4], etc., para los leucocitos de los animales, han defendido que las granulaciones neutrófilas, pseudoeosinófilas de los animales y eosinófilas verdaderas representan probablemente fases diversas de maduración, siendo los leucocitos eosinófilos el último estadio del desarrollo. Muy recientemente, Liebreich [5], en una interesante monografía, sostiene que los corpúsculos eosinófilos no son un tipo celular independiente, sino leucocitos en los que una secreción propia de todos ellos (la substancia *o*) ha cristalizado en el interior de la célula por causas todavía no bien determinadas [6].

Respecto a la transformación de las granulaciones neutrófilas en eosinófilas, no hemos podido hallar pruebas en nuestros ya largos estudios sobre problemas de hematología; mas por lo que se refiere a las granulaciones pseudoeosinófilas (tingibles por la eosina) que en algunos animales, como el cavia, substituyen a las neutrófilas, hemos observado desde el tipo más diminuto, e incluso la falta completa de ellas, hasta las que por su grosor y aspecto se asemejan a las propiamente eosinófilas (véase figura 5.ª).

Los núcleos de los elementos con granos eosinófilos típicos diferéncianse, en verdad, de los que ofrecen los corpúsculos con granulaciones pequeñas, los cuales poseen casi siempre mayor número de lóbulos y de forma más irregular que los de aquéllos; pero ésto, que podría

[1] Müller y Rieder: «Ueber Vorkommen und Klinische Bedeutung der eosinoph. Zellen (Ehrlich) im circulirenden Blute des Menschen.» *Deut. Arch. f. klin. Med.*, XLVIII, 1891, pág. 96.

[2] Zappert: «Ueber das Vorkommen d. eosinoph. Zellen in menschlichen Blute.» *Zeitschr. f. klin. Med.*, XXIII, 1894, pág. 227.

[3] Petzetakis: «De l'évolution du type leucocytaire neutrophile vers une éosinophilie pleurale dans les épanchements puriformes aseptiques de la pleure.» *C. R. Soc. Biol.*, LXXVIII, 1915, pág. 350.

[4] Kanthack y Hardy: «The morphology and distribution of the wandering cells of mammalia.» *Journ. of Physiol.*, 1894-95, v, pág. 17.

[5] Liebreich: *Le sang «in vitro»*. París, 1921.

[6] Las ideas sostenidas por Liebreich son tan originales que no podemos detenernos a criticarlas sin haber repetido antes las experiencias del autor.

considerarse como un obstáculo para admitir la mencionada transformación, quizás podría ser interpretado como un fenómeno debido a la disminución de la motilidad celular al llenarse el protoplasma de granos voluminosos, pues, como ya hemos dicho, la lobulación nuclear debe estar condicionada por la traslación de la célula, y los lóbulos serán tanto menos numerosos cuanto menos activos sean los movimientos [1].

Conclusiones.

1.ª En condiciones normales, o cuando la acción de determinadas substancias que excitan la formación de leucocitos eosinófilos es ejercida de modo brusco y poco continuado, tales corpúsculos se forman exclusivamente en la médula ósea a través de fases de sucesiva diferenciación de las células indiferenciadas propias del parénquima mieloide, pasando al alcanzar la madurez a la sangre, y extravasándose luego para acudir al lugar de acción de las substancias eosinófilotácticas.

Determínanse así las eosinofilias locales de origen medular, recognoscibles por la abundancia de eosinófilos lobulados y por la intensa eosinofilia general.

En tales casos, el bazo no parece que intervenga en la formación de leucocitos eosinófilos.

2.ª Si la acción de las substancias determinantes de la eosinofilia es ininterrumpida, de larga duración, y se ejerce siempre sobre el mismo lugar, acaba por producir en él la transformación de las células linfocitoides propias del conectivo en corpúsculos eosinófilos, a través de una fase de diferenciación nuclear (núcleo en rueda) semejante a la que acontece en dichos elementos durante su transformación en células cianófilas y cebadas.

[1] Como estas ideas que apuntamos podrían parecer quizás en contradicción con las sostenidas por nosotros en otro trabajo (*Los leucocitos eosinófilos y la eosinofilia*, Madrid, 1920) acerca de la función independiente y específica de los leucocitos eosinófilos, aclararemos que, en todo caso, lo que nosotros admitimos, al hablar de la posible transformación, es que se trate de aspectos morfológicos de funciones distintas. No se nos oculta, además, que el hecho de poder observar en la médula ósea la aparición de gránulos eosinófilos desde un principio, en el protoplasma de ciertas células todavía poco diferenciadas, es una objeción seria a la pretendida transformación.

Origínanse de este modo las eosinofilias locales formadas *in situ* que son recognoscibles por la abundancia de células eosinófilas con núcleo redondo en rueda y la posible ausencia de eosinofilia general.

3.ª En ciertos casos (leucemias), la actividad citopoiética de las células menos diferenciadas del tejido conectivo puede sufrir tal trastorno que conduzca a la producción directa de corpúsculos eosinófilos.

Trataríase, en estos casos, de eosinofilias que pudiéramos llamar displásicas, las cuales pueden ser reconocidas fácilmente por los caracteres especiales de los corpúsculos eosinófilos (tamaño considerable y grueso núcleo redondeado, de estructura laxa).

4.ª Debe rechazarse en absoluto las teorías que suponen que las granulaciones eosinófilas no son otra cosa que restos de hematíes u otras substancias acidófilas englobadas por los fagocitos.

5.ª Entre las granulaciones pseudoeosinófilas de los cavias y las granulaciones eosinófilas parece que existen fases intermedias, si bien los aspectos nucleares son diferentes en uno y otro tipo leucocitario, y en la médula ósea es posible observar la aparición de granulaciones eosinófilas desde un principio, en las primeras fases de maduración de las células indiferenciadas mieloides.

Junio 1922.

AMNIOS ET BOUTON EMBRYONNAIRE

PAR

A. CELESTINO DA COSTA

Institut d'Histologie et Embryologie de la Faculté
de Médecine de l'Université de Lisbonne.

La formation des annexes fœtales a une importance de premier ordre dans les premières phases du développement des amniotes. Ce groupe de vertébrés est fortement caractérisé par l'existence de l'amnios et de l'allantoïde. Une troisième annexe, le placenta, sert de critérium fondamental pour une grande classification des mammifères. L'amnios est commun aux reptiles, aux oiseaux et aux mammifères. Chez tous ces groupes il a sensiblement la même valeur morphologique, probablement le même rôle physiologique, tandis que allantoïde, vesicule ombilicale et placenta sont sujets à des variations importantes; par contre, son mode de formation est éminemment variable.

Il se forme chez les sauropsidés d'une façon presque uniforme, dont la description est devenue classique, aux dépens de la face interne de replis de l'ectoblaste primaire, ou feuillet externe de l'embryon didermique, doublés d'une lame mésoblastique; la lame externe de ces replis amniotiques, doublée elle aussi d'une lame mésoblastique, est la séreuse de von Baer, qui se continue avec l'ectoblaste extra-embryonnaire. Entre les deux lames mésoblastiques il y a le cœlome extra-embryonnaire, qui dans la suite, sera refoulé par l'allantoïde. Quand les plis amniotiques se rejoignent pour délimiter complètement la cavité amniotique il peut arriver que, pendant quelque temps, subsiste une communication ectoblastique entre chorion et amnios ou canal chorion-amniotique; en tout cas, il y a toujours des brides mésoblastiques qui suspendent l'amnios au chorion. Ajoutons à cette courte récapitulation que, au commencement, le pli amniotique antérieur n'est pas revêtu de mésoblaste, qu'il y a une région où l'ectoblaste et l'endoblaste primaires n'ont aucun feuillet moyen interposé: c'est le proamnios de Van Beneden, d'ailleurs décrit, d'abord, chez les mammifères.

Ce schéma se retrouve chez les monotrèmes et les marsupiaux, mais il est profondément altéré chez beaucoup de placentaires. Tant que la formation de l'amnios ne fut étudiée que chez le lapin, le schéma de Koelliker s'ajusta presque complètement à la description de l'amniogénèse de l'embryon du poulet. Mais, depuis la découverte de l'inversion des feuillets par Bischoff et par Reichert, depuis les travaux de Selenka qui ont fait connaître une autre forme d'amniogénèse chez le cobaye et chez un chéiroptère indien, le *Pteropus edulis*, la question de l'amnios des mammifères s'est grandement compliquée. La théorie plus communément adoptée pour expliquer la cause de la formation des replis amniotiques, enfoncement de l'embryon, par son propre poids, dans la cavité sous-germinale, se trouva en défaut dans des cas nombreux. Bien que le rôle protecteur du liquide amniotique ne fasse guère de doute à personne, soit qu'on l'interprète comme une défense contre les chocs venus de l'extérieur, soit qu'on y voit surtout un moyen de mettre l'embryon dans de conditions de pression uniforme, comme le veut De Lange Jr. le processus de formation de l'amnios se déroule de façons très différentes chez les diverses espèces de mammifères étudiées, de manière à rendre la genèse de cette annexe fœtale bien plus difficile à comprendre que sa physiologie.

L'importance de cette question est apparue en pleine lumière surtout après les mémorables travaux de Hubrecht. Le grand embryologiste hollandais s'appliqua à étudier la signification phylogénique de l'amnios; il introduisit dans la science la notion et le terme si féconds de *trophoblaste* dont il étudia les rapports avec l'amnios et se fonda sur ces études pour construire sa théorie de la descendance des mammifères, qu'il faisait dériver d'ancêtres à membrane larvale et vie aquatique, comme les amphibiens, au lieu d'aller la chercher dans des animaux ovipares à œufs méroblastiques, comme l'avait supposé Haeckel, soutenu par les opinions autorisées de Balfour, O. Hertwig et d'Ed. Van Beneden.

Pour Hubrecht le type de formation de l'amnios qui consiste dans l'apparition d'une cavité au sein du bouton embryonnaire, ou entre lui et le trophoblaste, s'oppose au processus connu des replis et lui semble primitif par rapport à celui-ci. Il fut, sur ce point, clairement appuyé par Van Beneden, malgré l'inégalité des déductions phylogénétiques des deux illustres savants.

Entre les cas du cobaye, du *Pteropus*, du hérisson, etc., et celui du lapin, on a trouvé beaucoup d'autres qui en diffèrent plus ou moins. Les embryologistes qui s'en sont préoccupés et qui ont cherché à grouper et interpréter ces cas d'une façon rationnelle sont arrivés, souvent, à des conclusions contradictoires et l'harmonie est loin de régner à ce sujet.

Trop de raisons s'y opposent. La diversité des types amniogénétiques n'obéit, en apparence, à aucune logique; elle ne correspond pas du tout à une classification des mammifères et on ne voit pas qu'elle puisse servir de critérium dans ce but. Ceci fait qu'on est tenté de ne lui accorder qu'une valeur secondaire, du moins au point de vue zoologique. En outre, une grande confusion règne dans la description des faits, faute d'un accord général sur la valeur de certaines notions telles que celle du trophoblaste. Ajoutons-y que certaines des espèces qui sont plus connues et qui ont servi de base à des travaux justement rénommés ne sont pas, en réalité, les objects les plus favorables. C'est, à mon avis, le cas du murin, étudié par Van Beneden.

Ayant pu étudier, dans des travaux antérieurs, l'amniogénèse chez un chéiroptère, le *Miniopterus schreibersii*, où le processus a un caractère très explicite, et, poursuivant en ce moment des recherches sur le même processus chez le hérisson qui me permettent de voir la question d'un point de vue un peu différent de celui de Hubrecht, je suis arrivé à des conclusions sur les rapports qu'il y a entre les divers modes de formation de l'amnios, dont j'ai déjà publié quelques-unes dans une note préliminaire. Je les développe dans l'étude d'ensemble qui suit et que j'ai cru utile de refaire.

Pour bien comprendre ce que représente l'amnios dans la série des phénomènes de l'ontogénèse des amniotes il faut en avoir bien présentes les premières phases.

Les reptiles et les oiseaux se développent d'œufs riches en vitellus, à segmentation méroblastique. Le germe constitue un disque didermique, localisé au pôle animal de l'œuf, séparé du vitellus par la cavité sous-germinale. Avant qu'il ne soit question de l'amnios, se déroulent les phénomènes de la gastrulation, de la formation de la ligne primitive et du prolongement céphalique, de l'apparition du mésoblaste. Lorsque les plis amniotiques, antérieur, postérieurs, latéraux, se forment, que la tête de l'embryon se courbe et s'enfonce dans les proamnios, le mésoblaste a

envahi ces replis, puis le proamnios l'est aussi. Cependant, il faut faire une place à part à certains reptiles, tels que le camaléon et le *Sphénodon*, étudiés par Schauisland, chez lesquels, très précocement, surtout chez la première de ces espèces, avant la fin de la gastrulation, il se forme tout autour du blastoderme un pli circulaire (camaléon) ou falciforme (*Sphénodon*) ectoblastique et endoblastique. Le mésoblaste n'y pénètre et n'en refoule l'endoblaste que plus tard, pour doubler la paroi de la toute ronde vésicule amniotique. Schauisland considère ce type d'amniogénèse comme primitif.

Chez les monotrèmes, dont les premières phases de développement sont, encore, très incomplètement connues, les annexes semblent se former d'une façon sensiblement identique à celle des sauropsidés. D'ailleurs l'œuf est aussi à segmentation partielle et se développe en disque.

L'œuf des marsupiaux subit, par contre, la segmentation totale. Les blastomères, au lieu de former une morula, se disposent autour d'une masse vitelline centrale, destinée à être éliminée, et l'on peut, d'après Hill et Hartman, distinguer, dès le début, les cellules embryonnaires et extra-embryonnaires. La blastula qui s'y forme est, donc, constituée par une seule couche de cellules, celles du pôle supérieur ou animal formant le blastoderme; elles se multiplient par la suite et, parmi elles, se détacheront les cellules-mères de l'endoblaste qui, par migration, viendront se placer à la face profonde du disque embryonnaire ou ectoblaste primaire. Les éléments du pôle inférieur ou végétatif constituent le trophoblaste. Les plis amniotiques feront leur apparition tout comme chez les sauropsidés. Un proamnios est aussi présent; il est très important, son endoblaste étant celui de la vésicule ombilicale, dont la paroi est fortement repoussée par la tête de l'embryon qui s'y invagine. L'allantoïde, assez petite, s'insinue dans le cœlome extra-embryonnaire.

Le trophoblaste des marsupiaux est évidemment l'homologue de la séreuse des oiseaux et des reptiles. Le nouveau nom qui lui est donné par Hill, par extension de celui qui a été donné à la couche enveloppante de l'œuf des placentaires est, comme celui-ci, justifié par le rôle qui lui incombe du fait de la vie intra-utérine. En effet, chez les marsupiaux, pendant la courte durée du développement dans l'utérus, l'œuf s'attache à la périphérie et c'est le trophoblaste qui forme un placenta rudimentaire, particulièrement développé chez *Perameles*. Or, par suite de la formation des plis amniotiques, le disque embryonnaire, superficiel d'abord,

est recouvert par ces plis, dont la face externe est d'origine trophoblastique (chorion), tandis que la face interne (amnios) provient de l'ectoblaste primaire (Jenkinson).

Chez les placentaires, l'amniogénèse devient un processus proteïforme; cependant, l'œuf, chez ces animaux, débute toujours de la même façon qui est fort différente de ce que l'on voit chez les autres amniotes, mammitères ou non. La segmentation de l'œuf des mammitères placentaires est totale et il s'en développe toujours une morula typique. Toutefois, cette morula ne peut être absolument comparable à celles des amphibiens; elle est bien plus compliquée. Les cellules de la périphérie se distinguent, souvent, assez facilement de celles de l'amas central. En outre, cet amas central se sépare peu à peu de la périphérie, sauf en un point où il reste appendu à la surface interne de la couche enveloppante. Il en résulte à la fin la figure caractéristique du *blastocyste* des mammifères.

Le mécanisme d'où résulte cette évolution de l'œuf doit être complexe. On peut invoquer la sécrétion de liquide par les cellules de la morula (Van Beneden), la dégénérescence et la nécrose de quelques-unes des cellules, le tout provoqué et soutenu par l' absorption de liquide du milieu dans lequel baigne l'œuf (Assheton, Brachet). Le fait est que ce liquide devient très abondant et que le blastocyste, une fois bien constitué, a un volume bien plus considérable que la morula.

Son enveloppe extérieure, ou couche enveloppante, est le *trophoblaste* de Hubrecht. Il ne prendra aucune part à la formation du corps de l'embryon, mais il joue un rôle fondamental dans la nutrition de l'œuf, car c'est par son intermède que celui-ci se met en contact avec la muqueuse utérine. C'est, en général, pendant ce stade ou à son début, que se fait l'implantation de l'œuf à la muqueuse utérine.

Les modalités de la fixation de l'œuf—précoce ou tardive, interstitielle, excentrique ou centrale (Bonnet)— impriment à ce phénomène des caractères très marqués. De la façon dont la nutrition intra-utérine va se faire dépendra, donc, la disposition des annexes fœtales.

Le bouton embryonnaire est une formation d'apparence globuleuse, comme une petite morula suspendue au trophoblaste. Son évolution est très variable, selon les conditions dans lesquelles se trouve l'œuf.

Chez le lapin, le mammifère le plus étudié, longtemps considéré comme l'exemple le plus typique, l'œuf reste libre dans la cavité utérine, entouré par une enveloppe albumineuse, et atteint très rapidement un

volume considérable. Le blastocyste du lapin est, donc, volumineux et rempli de liquide. Le bouton embryonnaire perd sa disposition globuleuse, une fois que la quantité de liquide a augmenté. Au 4^{e} jour ses cellules se déplacent et, en même temps que les cellules endoblastiques se disposent à la face interne du bouton, celui-ci s'étale sous le trophoblaste en prenant la forme d'un disque. Ce blastocyste est alors comparable aux formations semblables des métatheria et des sauropsidés.

Fig. 1.—Œuf de Cobaye, 11ème jour de la gestation, fixé dans le liquide de Zenker, coloré par l'hématoxyline au fer-éosine: *c. a.*, cavité amniotique; *ec*, ectoblaste embryonnaire; *am*, amnios; *en*, endoblaste primaire; *n*, noyaux, ayant perdu leur basi-chromatine, faisant saillie dans l'épithélium, prenant l'aspect de vésicules de sécrétion. Obj. imm. Zeiss, 2 mm. 1,30. Oc. comp. 4.

Cet étalement précoce du bouton embryonnaire se voit, de même, chez d'autres mammifères; citons les carnassiers, le musaraigne parmi les insectivores, le spermophile et le castor parmi les rongeurs, le *Tarsius spectrum* parmi les lémuriens, la noctule parmi les chéiroptères. Toutefois, il n'est pas toujours aussi rapide. Van der Stricht a décrit chez la noctule l'apparition de lacunes intercellulaires qu'il atribue à ce que l'étalement du bouton, dû à la pression du liquide du blastocyste, ne se fait aussi rapidement que l'accroissement du trophoblaste, d'où des espaces, des lacunes entre lui et le disque embryonnaire, même entre les cel-

lules en voie de déplacement. En examinant attentivement les figures de Assheton on aperçoit quelques petites fentes intercellulaires dans le bouton embryonnaire. L'étalement si rapide de celui-ci empêche, sans doute, que le liquide qui commençait à se former entre les éléments ectoblastiques s'accroisse.

Passons maintenant à la forme la plus commune d'évolution du bouton embryonnaire. Chez la plupart des mammifères étudiés jusqu'aujourd'

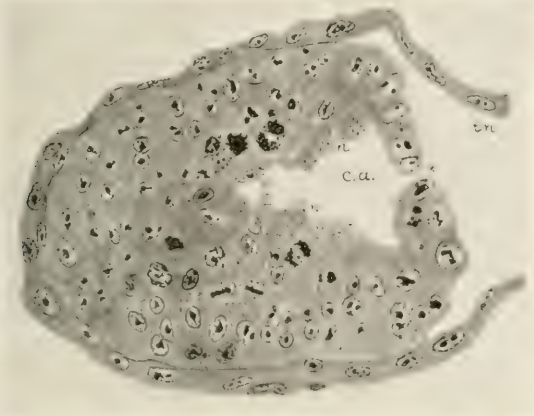


Fig. 2.—Une autre coupe, plus latérale, du même œuf de la figure 1. Même grossissement, mêmes abréviations: *x*, point où l'amnios s'est déchiré, au cours de la préparation.

hui, sous ce rapport, le bouton embryonnaire conserve plus longtemps sa forme globuleuse. Les cellules endoblastiques se disposent sous sa face profonde, en constituant un feuillet qui, peu à peu, revêt la face profonde du trophoblaste et arrive à la couvrir toute entière, chez certaines espèces. Dans ces cas il y a, emboitée dans la vésicule trophoblastique, une vésicule entièrement endoblastique, vitelline ou ombilicale; dans les autres cas la paroi ventrale de la vésicule ombilicale est formée longtemps par le trophoblaste.

Le bouton embryonnaire ne se conserve pas massif dans tous les cas où il n'est pas précocement étalé; il tend à devenir creux et il y parvient complètement chez le cobaye, les muridés, le minioptère, les macrochéiroptères, les primates, le galéopithèque, les tatous, le porc, le chevreuil. Donc, par suite du creusement de l'ectoblaste primaire, il se forme une petite vésicule qui reste, avec le sac vitellin, englobée dans le trophoblastocèle.

Le mécanisme par lequel cette vésicule ectoblastique se constitue est, donc, entièrement différent de celui qui a présidé à la formation de la vésicule endoblastique. Récemment, Carazzi l'a étudié chez le cobaye. D'après cet auteur, les cellules ectoblastiques ont une sécrétion vésiculeuse qu'il a décrite et figurée et Ruffini confirme cette interprétation, en même temps qu'il rapproche ce type sécrétoire de celui qui avait été décrit sous le même nom dans certains éléments glandulaires.

Fig. 3.—Région embryonnaire d'un œuf de *Miniopterus schreibersii: Tr*, trophoblaste; *ec*, ectoblaste embryonnaire; *c. a. p.*, cavité amniotique primordiale, ou du bouton embryonnaire; *a. p.*, amnios primordial, *en*, endoblaste primaire. Obj. imm. hom. 2 mm., 1,30; oc. comp, 4. Zenker, hématoxyline au fer-éosine. A l'intérieur de la cavité il y a de nombreuses sphéruies, colorées par l'éosine, ainsi que deux noyaux.

J'ai retrouvé chez le cobaye des figures identiques aux figures 2 et 3 du travail de Carazzi. Cependant, j'ai pu remarquer que, en réalité, les structures observées sont des noyaux qui ont perdu toute ou presque toute leur basi-chromatine. De la sorte, ils restent arrondis et pourvus d'un réseau très pâle de linine et de granulations à peine colorables par l'éosine (figs. 1 et 2)Il. s ont l'apparence de boules de sécrétion. En outre, à l'intérieur de la cavité ectoblastique, on voit quelquefois des noyaux ayant conservé quelque chromatine, comme il en est représenté un dans la 2. Parmi les cellules ectoblastiques, il y en a dont la chromatine semble en pycnose ou en caryorrhexis et on observe des petites masses fortement colorées qu'on peut, vraisemblablement, assimiler à des débris nucléaires. De telles images se trouvent tant dans les éléments du plancher que dans ceux du toit de la cavité amniotique. Ainsi qu'on le sait, le plancher multistratifié devient l'ectoblaste du disque embryonnaire, le toit unistratifié s'aplatit de plus en plus et devient l'épithélium amniotique.

Pour Carazzi, il y a là un phénomène sécrétoire spécial, vésiculeux, amorcé quand le bouton embryonnaire est encore plein. Il nie les phénomènes de pycnose ou de cytolyse. Je crois, au contraire, à la destruction

cellulaire comme facteur important de la schizocœlie du bouton embryonnaire. Qu'il y ait sécrétion je ne veux pas le nier, mais elle doit être surtout du type holocrine. Ce serait entièrement comparable à ce que Van Beneden a vu dans le passage du stade morula au stade blastula chez le murin; des faits identiques sont aussi observables au cours d'autres phénomènes embryogéniques, toutes les fois qu'une masse cellulaire massive devient creuse.

J'en ai retrouvé des exemples tout aussi nets dans le creusement du bouton embryonnaire chez le minioptère. Les figures 3 et 4 montrent l'existence constante de débris cellulaires, plus ou moins reconnaissables, mêlés à des sphérules colorées par l'éosine, ainsi que la présence de sphérules et de noyaux pycnotiques dans les cellules. Même quand la cavité du bouton embryonnaire s'ouvrira à l'extérieur, ultérieurement, on continue à trouver de ces sphérules.

Fig. 4. — Région embryonnaire d'un œuf de *Miniopterus schreibersii*, à un stade un peu plus avancé que celui de la fig. 3. Fixation: Zenker; coloration: hémalun-éosine. *Tr.*, trophoblaste; *ec*, ectoblaste embryonnaire; *en*, endoblaste primaire; *a. p.*, amnios primordial; *c. a. p.*, cavité amniotique primordiale. Nombreuses sphérules à l'intérieur de la cavité, parmi elles des débris nucléaires. D'après une microphotographie. Grossissement, × 400.

Chez le hérisson il se creuse aussi une cavité dans le bouton embryonnaire. Ce processus, sur lequel je reviendrai plus loin, s'accompagne d'aspects identiques à ceux que je viens de décrire (voir les figures 19, 20, 21).

D'autres auteurs ont retrouvé des aspects analogues; Hubrecht a figuré la déhiscence des cellules du bouton embryonnaire dans la formation de la cavité amniotique du galéopithèque, et Kohlbrugge trouve aussi des débris cellulaires et des cellules dégénérées chez *Vantharpya*.

Le creusement du bouton embryonnaire peut aboutir directement à la formation d'une cavité unique (cobaye, Carazzi), ou bien il se forme des cavités multiples ici et là qui confluent dans la suite (tatou, Patterson; *Mulita*, Fernández; *Vantharpya*, Kohlbrugge). De toute façon le résultat

final est la transformation du bouton embryonnaire plein en une masse creuse chez *Pteropus edulis*, *Xantharpya amplexicaudata*, *Galeopithecus volans*, *Dasypus novemcinctus*, *D. hyloridus*, et probablement aussi les autres tatous, et *Cavia Cobaya*.

Chez les primates il est presque sûr que le bouton embryonnaire doit avoir la même évolution, donc se creuser d'une cavité amniotique dont le toit donne, par différenciation histologique, la membrane amniotique et le plancher constitue l'ectoblaste embryonnaire. Malheureusement on ne connaît pas encore, suffisamment, les premiers stades. Le plus jeune œuf humain connu, celui de von Möllendörff, *SCH*, a un bouton embryonnaire encore plein qui, d'après la description et l'interprétation de l'auteur, n'est pas recouvert par le trophoblaste, mais reste superficiel. Les autres œufs connus, immédiatement plus âgés, ceux de Miller, de Brycé et Teacher, de Linzenmeyer, de Peters, etc., montrent un bouton embryonnaire revêtu déjà par le trophoblaste et pourvu d'une cavité qui est évidemment la cavité amniotique, dont les phases ultérieures sont connues. Selenka a décrit des figures semblables chez d'autres primates, *Semnopithecus pruinosus*, *Cercocebus cynomolgus*, *Semnopithecus nasicus*, *Hylobates concolor* et *Hylobates Rafflesi*. Tous ces exemples justifient pleinement l'hypothèse, mise en avant par les travaux de Selenka, Keibel, Hubrecht, Peters, etc., de la formation de l'amnios, chez l'homme et les primates, par creusement du bouton embryonnaire.

Cependant, une observation de Strahl et Beneke, sur un embryon humain un peu plus âgé que celui de Peters, a semblé infirmer la rigueur de cette conclusion-là. Ils ont trouvé dans la masse de mésoblaste extra-embryonnaire qui relie l'embryon au chorion, *pédicule de fixation* ou *Haftstiel*, un petit prolongement canaliculaire de la cavité amniotique. Selenka avait décrit un fait semblable chez des anthropoïdes (tube de Selenka), Strahl et Beneke ont supposé que ce petit tube pourrait être comparable au conduit amniotique ou *Amniongang* des reptiles et signifier, donc, une invagination primitive de l'aire embryonnaire, préludant à la fermeture de la cavité amniotique, par rapprochement et soudure des bords de l'aire.

D'autres embryons humains ont été trouvés porteurs de formations plus ou moins identiques, avec ou sans lumière, ayant quelquefois l'aspect de petits amas épithéliaux. Grosser remarque, justement, à ce propos, que le canal amniotique n'apparaît pas dans les œufs plus jeunes, comme il

devrait en être s'il représentait un reste de communication primitive entre chorion et amnios. Strahl, lui-même, dans un travail plus récent, a fait des réserves sur son ancienne hypothèse et s'est montré incliné à admettre que la cavité amniotique des primates se forme bien par schizocélie, le pseudo-canal amniotique étant une formation secondaire. On pourrait, peut-être, le comprendre d'une façon tout à fait opposée à l'hypothèse de

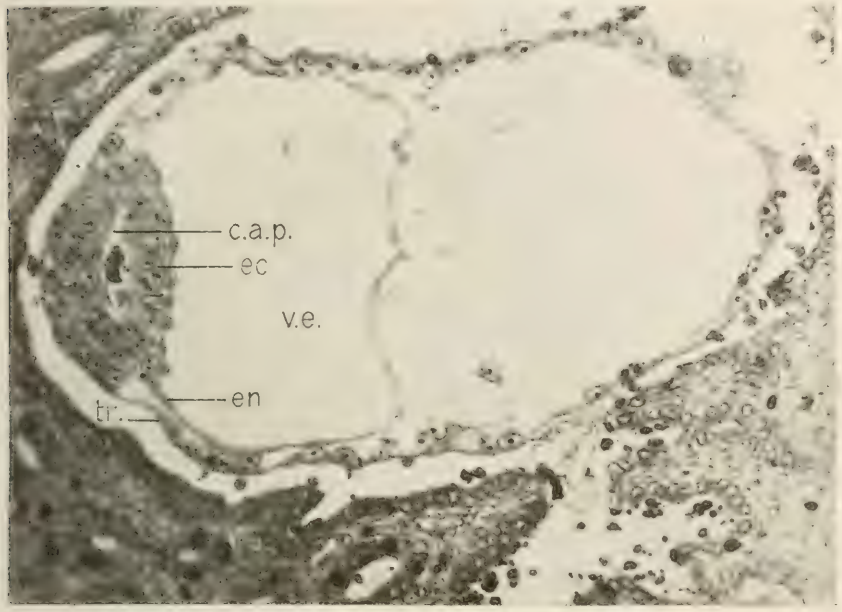


Fig. 5.—Coupe totale du même œuf de la fig. 3: *Tr*, trophoblaste; *ec*, ectoblaste; *en*, endoblaste, *c. a. p.*, cavité amniotique primordiale; *v. e.*, vésicule endoblastique. Grossissement, × 330.

Strahl et Beneke, c'est-à-dire supposer qu'il représente une tendance à l'ouverture de l'amnios à l'extérieur.

Les recherches toutes récentes de von Möllendorff font supposer que les structures connues sous le nom de *Amniongang* peuvent avoir des significations différentes selon les cas. D'une part, von Möllendorff reprend l'hypothèse primitive de Strahl et Beneke, vu qu'il croit avoir vu dans son œuf *SCH*, un bouton embryonnaire à la surface de l'œuf et qu'il admet que le bouton doit s'invaginer ultérieurement. D'autre part, il admet franchement que la cavité amniotique se creuse dans le bouton embryonnaire. Dans l'étude qu'il a consacré à son autre œuf, plus agé, *OP*, il dé-

crit et figure des phénomènes de destruction cellulaire assez intenses, surtout du côté du pédicule de fixation; ce serait par ce processus que la cavité amniotique s'origine et s'accroît. Donc, on peut trouver dans le pédicule de fixation des restes épithéliaux, qui ont été pris par un conduit amniotique, mais qui représentent des éléments dégénérés au cours de l'accroissement de la cavité amniotique. Il rappelle que Peters a donné une figure de la cavité amniotique de son œuf fameux, à l'intérieur de laquelle on aperçoit des petites masses éosinophiles et un noyau cellulaire. En effet, cette figure de Peters est semblable à ce que j'ai vu, à ce sujet, chez *Miniopterus schreibersii*.

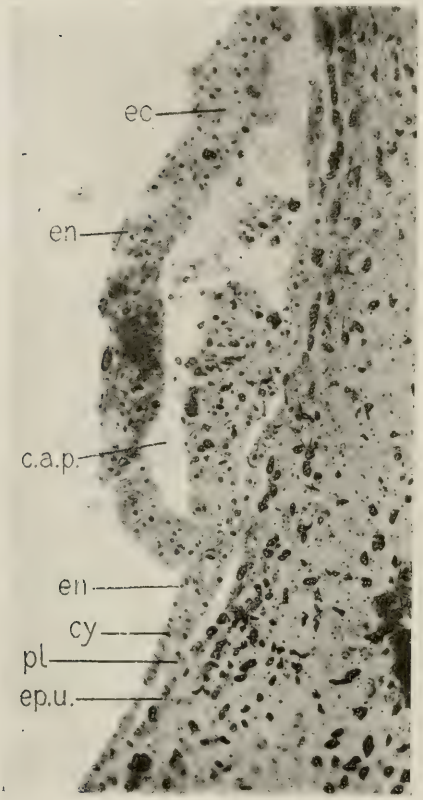


Fig. 6.—Œuf de *Miniopterus schr.*; Zenker-hématoxyline au fer éosine: *c. a. p.*, cavité amniotique primordiale, dont le toit ectoblastique est en partie déroulé ou détruit, contenant des débris cellulaires; *cy*, cytoblaste, *pl.*, plasmodiblaste; *ec* et *en*, ectoblaste et endoblaste primaires: *ep. u.*, épithélium utérin réduit à une lame anhiste, bien colorée, avec des noyaux pycnotiques. Grossissement, × 270.

A côté de ces cas où le bouton embryonnaire se creuse directement de la cavité amniotique, qui n'a, depuis, qu'à s'accroître, en même temps que ses parois se différencient histologiquement, on en trouve d'autres dans lesquels le bouton se creuse aussi d'une cavité, primitivement close et parfaitement comparable de tous points à celles qui se forment chez le cobaye, etc., mais qui, au lieu de devenir la cavité amniotique définitive, s'ouvre sous le trophoblaste ou, même, sous la muqueuse utérine. C'est justement le cas du *Miniopterus schreibersii*, *Sus Scrofa* et *Cervus capreolus*.

Chez le minioptère, ainsi que je l'ai décrit ailleurs, le bouton embryonnaire est creusé d'une cavité, à parois ectoblastiques, accolée par son toit au trophoblaste, par son plancher à la vésicule endoblastique ou

vitelline. La distinction entre trophoblaste et ectoblaste est on ne peut plus nette (figs. 3 et 4). Pendant cette phase, qui doit durer assez longtemps, l'œuf du minioptère est comparable à un œuf de primate, avec ces différences importantes qu'aucun mésoblaste extra-embryonnaire n'intervient pour séparer le trophoblaste des deux vésicules ecto- et endoblastiques, qu'il n'y a pas de pédicule de fixation et que la vésicule vitelline est bien plus développée (fig. 5). Or, à ce stade il succède un autre pendant lequel le toit de la vésicule ectoblastique, c'est-à-dire l'*amnios primordial* du stade précédent, se disloque, une partie des cellules se né-

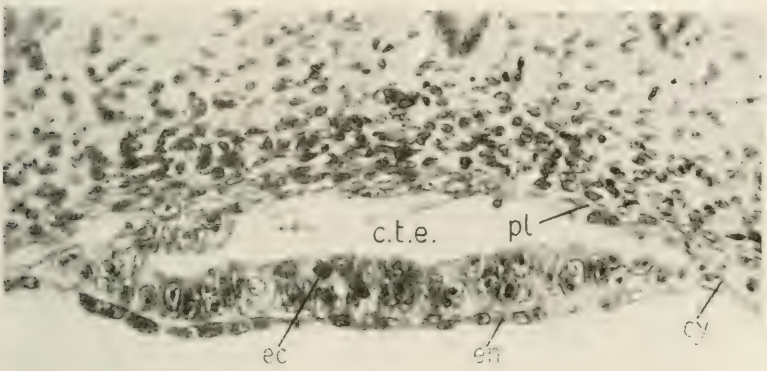


Fig. 7.—Œuf de *Miniopterus schr.* plus avancé que les précédents. Zenker, hématoxyline-éosine: *c. t. e.* cavité entre le trophoblaste et l'embryon où l'on aperçoit quelques traînées de sphérules colorées par l'éosine; *pl*, plasmodiblaste formant le toit de la cavité; *cy*, cytoblaste, s'arrêtant aux bords du disque embryonnaire; *ec*, ectoblaste et *en*, endoblaste primaires de l'embryon didermique. A gauche le disque embryonnaire n'a pas encore fini de se dérouler. Grossissement, × 250.

crosant et tombant dans la cavité, le reste se déployant de façon à ce que l'ectoblaste est, à la fin, un disque tendu sous le trophoblaste, à la façon de la corde d'un arc; un espace existe alors entre eux (figs. 6 et 7).

Ainsi que Van Beneden l'a décrit chez d'autres espèces de chauve-souris, chez le minioptère le trophoblaste se dédouble en deux couches: le cytoblaste et le plasmodiblaste. Ce dédoublement ne se fait pas d'un coup et les deux couches n'ont pas la même évolution. Le cytoblaste disparaît dans la région embryonnaire, peu après la désagrégation de l'amnios primordial, il se conserve dans toute la portion extra-embryonnaire de l'œuf, tout autour de l'embryon. L'ectoblaste du disque embryonnaire vient s'y insérer. Le toit de l'espace tropho-ectoblastique est, donc,

formé par le plasmodiblaste déjà épaissi, envahissant la muqueuse utérine à laquelle il s'est fixé. Après l'apparition de la ligne primitive, les bords de la plaque embryonnaire s'incurvent et forment des plis qui délimitent un sillon autour de l'embryon. Ce sillon devient plus profond et les bords des plis semblent s'acheminer les uns vers les autres. Lorsqu'ils se seront réunis l'embryon est entièrement recouvert par l'*amnios définitif*. Celui-ci est formé par les deux feuillets ectoblastique et mésoblastique (fig. 8), car, en même temps que les plis amniotiques commencent à s'ébaucher, le mésoblaste s'étend hors de l'embryon et le cœlome extra-embryonnaire forme une cavité qui isole l'amnios de l'ectoplacenta (figure 9).

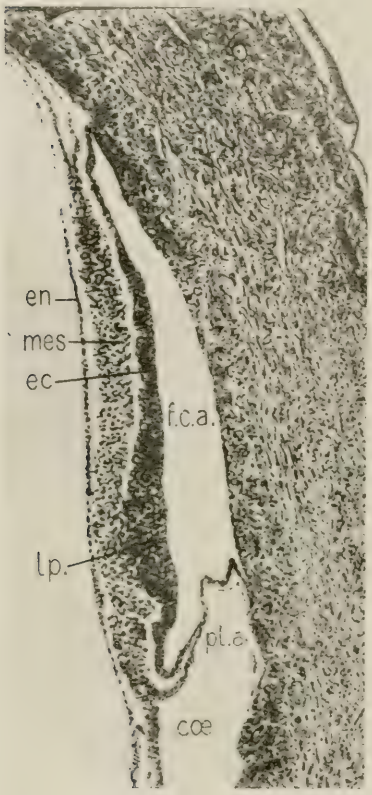


Fig. 8. — Embryon de *Miniopterus schr.* à l'état de la ligne primitive. Zenker-Heidenhain-éosine. Formation des plis amniotiques latéraux: la coupe étant oblique on ne voit qu'un de ces plis *pl. a.* formé par l'ectoblaste doublé du mésoblaste: *cœ*, cœlome extra-embryonnaire; *ec.*, *mes.* *en*, épiblaste, mésoblaste et hypoblaste embryonnaires; *f. c. a.*, fausse cavité amniotique entre l'embryon et le trophoblaste. Grossissement. × 80.

Chez le porc (Weysse, Keibel, Assheton) et le chevreuil (Keibel), la cavité ectoblastique s'ouvre aussi à l'extérieur, mais, comme en même temps le trophoblaste de la région embryonnaire se désagrège, le disque ectoblastique vient s'étaler sous la muqueuse utérine. Les plis amniotiques qui se forment autour de l'embryon ont une face interne ectoblastique et une autre externe trophoblastique; le cœlome extra-embryonnaire s'insinue entre les deux faces du pli et sépare, de la façon habituelle, le chorion de l'amnios.

Le bouton embryonnaire évolue chez les muridés (rat, souris, campagnol) d'une façon comparable à ce qui se passe chez le minioptère. Ainsi que l'ont établi les recherches de Selenka, Kupffer, Fraser, Duval, Melissinos, Widakowich, Sobotta, Bierhinger, Bürckhardt, Huber, le trophoblaste qui recouvre le bouton embryon-

naire s'épaissit, s'enfonce à la façon d'un coin dans la cavité du blastocyste et refoule la masse ectoblastique à la face profonde duquel l'endoblaste se différencie. C'est, au commencement, un processus comparable à celui qui, chez le cobaye, donne origine au remarquable phénomène de l'inversion des feuillets qui, depuis Bischoff et Reichert, a tant intrigué les embryologistes et n'a été éclairci que par les recherches de Selenka, Kupffer, Duval.

Cependant, chez le cobaye, le nodule ectoblastique se détache complètement du *suspenseur* et il reste entre celui-ci et le nodule un espace, limité latéralement par la face superficielle de l'endoblaste inverti qui sera occupé plus tard par le cœlome extra-embryonnaire et par l'allantoïde. En outre, vers le 9e jour, le nodule ectoblastique commence à se creuser de la cavité amniotique, tandis que, de son côté, une cavité apparaît dans le suspenseur, mais ces deux cavités évoluent indépendemment et elles restent séparées par l'espace, qui sera plus tard le cœlome, désigné par Selenka, incorrectement, d'interamniotique, mais auquel conviendrait mieux le terme d'*interannexiel* (Duval).

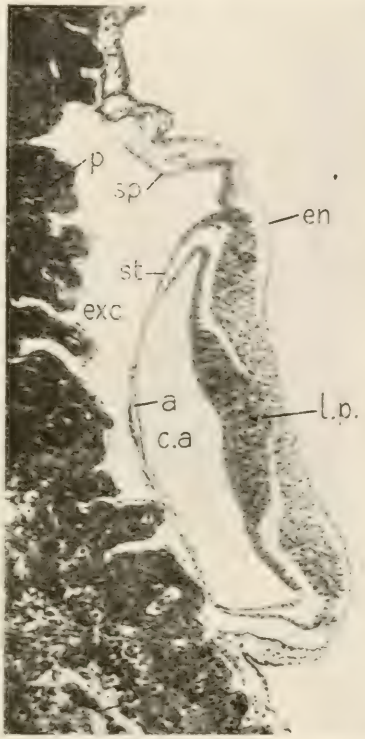


Fig. 9.—Embryon de *Miniopterus schr.* Stade encore plus avancé que le précédent. Zenker-Heidenhain-éosine. L'amnios définitif *a* est déjà constitué, formant la paroi de la cavité amniotique vraie *c. a*; *st*, *sp*, somatopleure et splanchnopleure extra-embryonnaires; *exo*, exocœlome; *lp*, ligne primitive; *en*, hypoblaste; *p*, placenta en voie de formation. Grossissement, × 100. Les figures 5 à 9 sont extraites d'un autre travail de l'auteur intitulé «Sur la formation de l'amnios chez les Chéiroptères» (voir Bibliographie) où elles portent respectivement les n.s 1, 10, 12, 19, 21.

Par contre, chez les muridés, où l'entypie est moins accentuée, le nodule ectoblastique se creuse aussi, mais il reste attaché au suspenseur, où il se forme, de même, une cavité. Les deux cavités s'accroissent en même temps, leurs parois mitoyennes disparaissent et elles fusionnent. Ici il n'existait pas d'espace interannexiel ni du mésoblaste venant le remplir. Donc, la *cavité amniotique primordiale*

s'est fondue dans une cavité entre ectoplacenta et ectoblaste embryonnaire après disparition de l'*amnios primordial*. L'amnios définitif se reconstitue par des replis qui prennent origine de l'ectoblaste, aux points d'insertion de l'amnios primordial, lesquels sont suivi par l'exocœlome qui va occuper une partie de la cavité entre embryon et ectoplacenta. De la sorte on arrive lentement à une disposition secondaire qui est obtenue d'un coup chez le cobaye.

L'évolution du bouton embryonnaire chez le murin est moins explicite que chez le minioptère. Le bouton embryonnaire se creuse aussi chez le murin, mais très irrégulièrement; en général, il s'y forme plus d'un espace ou petite cavité. Van Beneden insiste sur ce point que jamais il ne se voit une seule cavité, mais plusieures avec tendance à fusionner, tandis que Duval figure le cas de l'existence d'une cavité assez petite. La règle est, cependant, la formation de vacuoles intercellulaires irrégulières, tendant à confluer, ce qui est accompagné d'un mouvement d'étalement du bouton embryonnaire et de la formation d'un disque tendu sous le trophoblaste. Il en serait de même, d'après Van Beneden, chez les rhinolophes, avec cette seule différence: que le cytoblaste persiste à la voûte de la cavité qui reste entre l'embryon et le trophoblaste.

Le cas de la noctule, auquel j'ai déjà fait référence, se rattache à celui-ci. Le bouton embryonnaire tend à s'étaler, et le fait après l'apparition de vacuoles intercellulaires peu nombreuses et irrégulières. Ainsi que le dit Van der Stricht, on n'y trouve pas de cavité amniotique, mais l'aboutissant du processus d'étalement du disque est l'établissement d'une fente entre trophoblaste et ectoblaste. Cette fente devient plus nette lorsque les plis amniotiques font leur apparition. Le processus de formation de l'amnios définitif est identique chez le minioptère, le murin et la noctule. Van der Stricht insiste beaucoup sur la dualité d'origine des deux faces choriale et amniotique de ces plis.

Van Beneden a donné le nom de *cavite amniotique primaire* (*fosse amniotique* pour Duval) à cet espace qui existe, chez le murin, entre le feuillet externe de l'embryon didermique et la couche enveloppante ou trophoblaste, après que les cavités du bouton embryonnaire ont confluée et que leurs toits ont disparu avec l'étalement du bouton (voir notre figure 7). Or, ce n'est que plus tard, ainsi que Duval l'a très bien démontré et Nolf a confirmé, sur le matériel même de Van Beneden, que l'amnios se forme par des replis.

La partie de la pseudo-cavité amniotique qui reste incluse dans ces replis a alors droit à la désignation de cavité amniotique.

Cette dénomination inexacte de cavité amniotique primaire, pour les cas où elle a été employée par le maître de Liège, a trouvé un écho trop fidèle dans la littérature embryologique. Dans son traité récent d'Embryologie, Brachet l'emploie aussi (pags. 168-169). Toutefois, il ne peut pas s'empêcher d'observer que «la cavité primaire n'est que partiellement l'homologue de la cavité amniotique vraie, puisqu'aux stades où on la trouve il n'y a pas encore d'amnios» (pag. 318). C. Rabl a, lui aussi, attaqué cette dénomination faisant remarquer, comme Wenkenbach, que c'est la paroi, non l'espace, qui donne le nom à une cavité. C. Rabl se sert des descriptions et des figures mêmes de Van Beneden (travail posthume de 1911) pour montrer que la soi-disante cavité amniotique primaire du murin n'est pas recouverte d'un amnios, que son toit plasmodiblastique n'a rien à voir avec l'amnios, que seul le cytoblaste, arrêté aux bords du disque embryonnaire, participe, de la part du trophoblaste, à la formation des replis amniotiques que Van Beneden a si clairement représentée dans ses figures 66, 67, 68. Pour lui, la prétendue cavité amniotique primaire aurait la valeur d'un espace intercellulaire dans un épithélium stratifié.

Je renvois le lecteur, pour la discussion de ce sujet, à mon travail sur le minioptère. J'y ai réservé le nom de cavité amniotique primordiale à celle qui se forme en plein bouton embryonnaire, complètement close, ayant pour plancher l'ectoblaste embryonnaire, comme toit un amnios primordial *en puissance* qui ne diffère de l'amnios primordial d'autres espèces de mammifères que parce qu'il est transitoire.

Lorsque cette cavité s'ouvre, il reste un espace rempli de liquide, de débris cellulaires, de produits de sécrétion (figs. 6 et 7) entre l'embryon et le trophoblaste: c'est la fausse cavité amniotique; puis les replis amniotiques qui reforment l'amnios définitif englobent une partie de cette cavité, c'est-à-dire, la cavité amniotique définitive.

Si l'on compare la description que je viens de faire de l'évolution du bouton embryonnaire des microchéiroptères avec ce qui se passe chez les macrochéiroptères (dont on connaît sous ce rapport *Pteropus* et *Xantharpya*) on reste frappé des différences. Il me semble intéressant de vouloir connaître comment ses différences peuvent-elles s'expliquer.

Il y a dans tous les chéiroptères une certaine entypie de l'aire germi-

nale, mais elle plus marquée chez les macrochéiroptères, ainsi que le montrent les figures des travaux de Selenka et Kohlbrugge. A cette condition favorable à la permanence de la cavité amniotique primordiale vient se joindre, chez *Xantharpya*, une autre qui est la production très précoce, à la phase de bouton embryonnaire encore plein, d'un mince feuillet qui, partant apparemment de l'endoblaste, va recouvrir la vésicule ectoblastique et la séparer du trophoblaste (fig. 10). Kohlbrugge donne à cette couche de cellules fusiformes le nom de *dorsale Kappe*. Il ne veut pas se prononcer sur son homologation à un des feuillets embryonnaires.

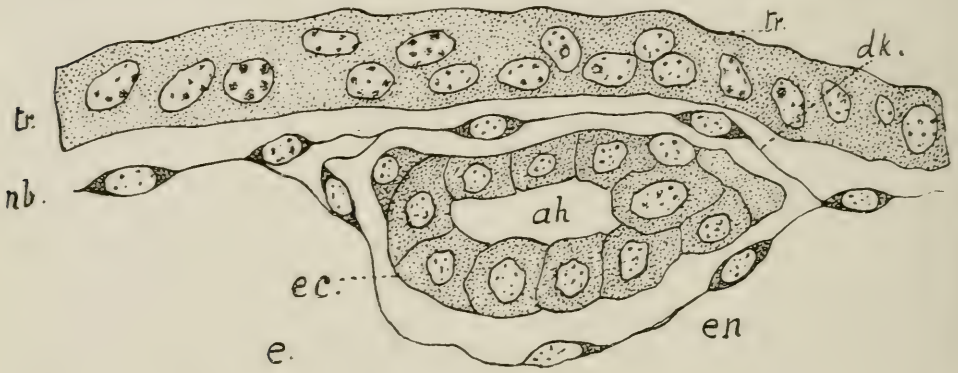


Fig. 10.—Œuf de *Xantharpya amplexicaudata: Tr*, trophoblaste; *ah*, cavité amniotique; *ec*, ectoblaste; *en*, endoblaste embryonnaire; *nb*, paroi de la vésicule ombilicale, endoblaste vitellin; *dk*, *dorsale Kappe*, enveloppe dorsale (d'après Kohlbrugge.)

Par les caractères histologiques il serait incliné à considérer cette couche comme de l'endoblaste, mais Hubrecht, qui a vu les préparations, a été d'opinion que c'était du mésoblaste. Kohlbrugge se refuse à accepter cet avis, car sa *dorsale Kappe* ne provient pas de la ligne primitive, ne donne pas du cœlome, n'a pas des ébauches vasculaires, donc ne rentre pas dans la définition courante de mésoblaste.

Je pense, comme Hubrecht, qu'on ne peut interpréter la couche décrite par Kohlbrugge que comme un mésoblaste extra-embryonnaire très précoce et rudimentaire. Sa présence maintiendrait l'intégrité de l'amnios primordial et empêcherait sa rupture. Il est probable que, chez *Pteropus edulis*, espèce très voisine, la même chose arrive et qu'elle ne soit échappée à Selenka que par des raisons d'ordre technique.

Quant aux différences entre noctule, murin et minioptère, on peut les expliquer par une plus grande longueur, soit de la gestation, soit de ses

premières phases, le fait que, chez le minioptère, un amnios primordial arrive à se constituer avec une netteté qui manque au murin, encore plus à la noctule, ce qui fait de cette espèce-là un intermédiaire entre les microchéiroptères et les macrochéiroptères.

La raison de la persistance de la cavité amniotique primordiale chez les macrochéiroptères peut être aussi appliquée à d'autres exemples tels que les tatous. Chez ces édentés, l'entypie du bouton embryonnaire est presque aussi marquée que chez les muridés. Il apparaît, très précoce-

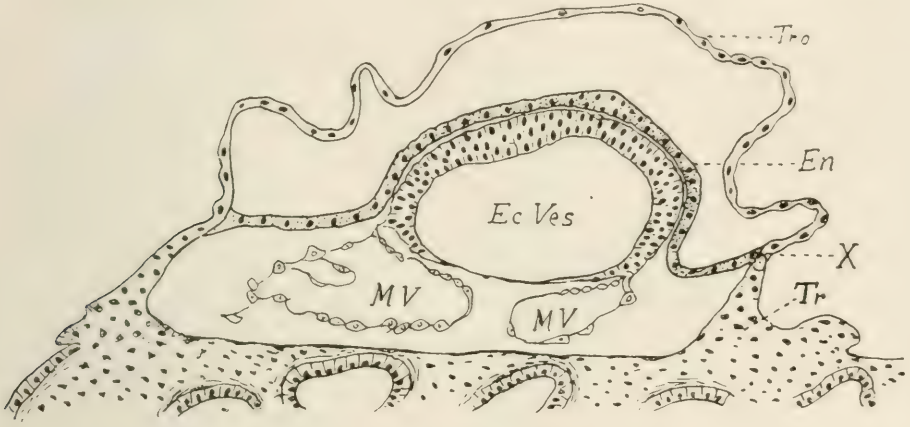


Fig. 11.—Œuf de *Tatusia novemcincta (Dasypus nov.): Ec Ves.*, vésicule ectoblastique avec la cavité amniotique; *En*, endoblaste; *Tr Tro*, trophoblaste; *Mv.*, vésicules mésoblastiques ou sacs cœlomiques extra-embryonnaires (d'après Patterson).

ment, alors que le bouton embryonnaire vient de se creuser, des traînées de cellules mésoblastiques qui, d'après Patterson, proviendraient de l'ectoblaste primaire (fig. 11). Ceci avant toute formation de la ligne primitive. Ce mésoblaste revêt le toit de la cavité amniotique primordiale depuis le début, et ce fait, joint à la situation de l'embryon dans le fond de la cavité du blastocyste, séparé du *suspenseur* par un espace où se logeront le cœlome extra-embryonnaire et l'allantoïde, contribue, sans doute, à maintenir le bouton embryonnaire avec sa cavité et à en faire l'amnios définitif.

Chez *Manis Javanica* les rares stades précoces vus par Hubrecht et Van Oordt, ne permettent pas de décider du processus d'amniogénèse; il semble, toutefois, que le bouton embryonnaire s'étale, donc que l'amnios se formerait par des replis, et que l'apparition du mésoblaste n'est

pas très précoce, de même qu'il n'y a pas d'entypie marquée. Le développement serait donc très différent de celui des tatous.)

Le galéopithèque a aussi une formation très précoce du mésoblaste extra-embryonnaire qui revêt tout de suite le bouton embryonnaire et sa cavité amniotique primordiale. L'entypie est, dans ce cas, assez prononcée (fig. 12). En outre il y a formation nette d'un pédicule de fixation, caractère que l'on retrouve bien plus développé chez les primates.

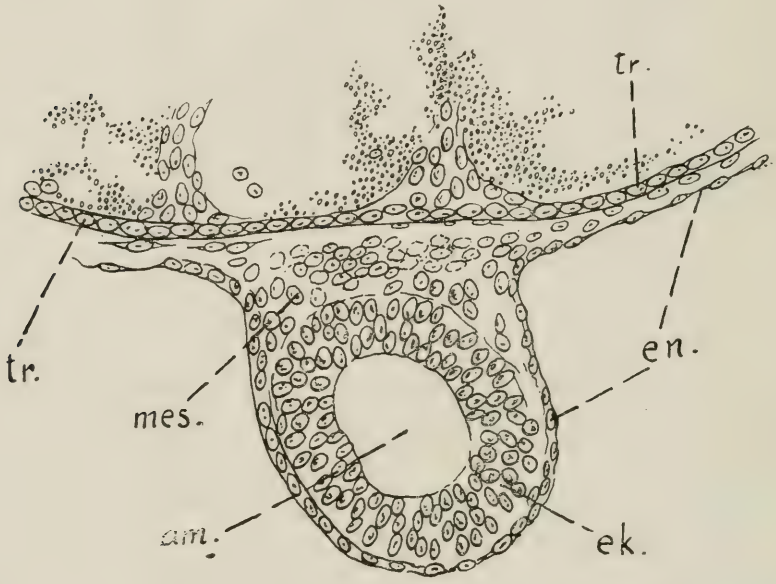


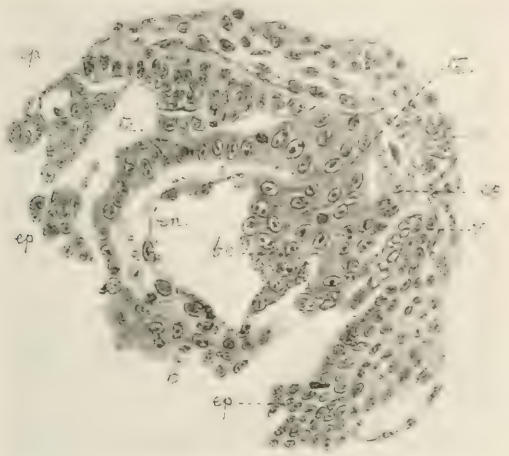
Fig. 12.—Région embryonnaire d'un œuf de *Galeopithecus volans: Tr.*, trophoblaste; *ec*, ectoblaste; *am*, cavité amniotique; *en*, endoblaste; *mes*, mésoblaste extra-embryonnaire (d'après Hubrecht).

Les primates ont une entypie de l'aire germinale assez marquée; ce fait s'accompagne de l'apparition très précoce et très considérable du mésoblaste extra-embryonnaire, surtout chez l'homme.

D'après les études de Lieberkühn et Heape on sait que, chez la taupe, il apparaît dans le bouton embryonnaire une cavité, ou une série de petites cavités confluentes, qui tout de suite s'ouvrent sous le trophoblaste; la partie de ce feuillet qui recouvre le bouton disparaît, cependant, et celui-ci s'étale en disque. Chez *Tupaia javanica* (Hubrecht) une fente se forme dans le bouton embryonnaire, en même temps que la couche de Rauber s'exfolie; la fente s'ouvre, donc, sous la muqueuse utérine et le

bouton s'étale. Chez *Tarsius spectrum* (Hubrecht) l'évolution du bouton embryonnaire se fait plus rapidement encore; d'après les descriptions et les figures de Hubrecht, l'étalement se fait, après une phase d'incurvation, en même temps que la chute de la couche de Rauber.

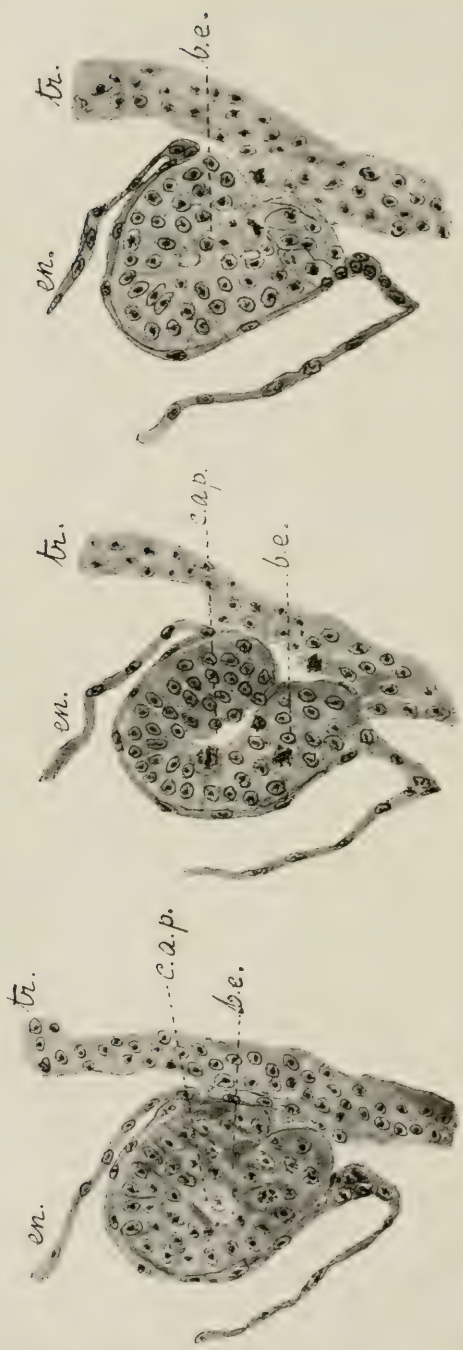
Les phénomènes d'amniogénèse chez le hérisson sont d'interprétation difficile. Hubrecht s'en est occupé à plusieurs reprises, car ce cas lui est toujours apparu comme fondamental pour l'interprétation phylogénétique



Fg. 13.—Œuf de Hérisson (0,50). Fixation dans le liquide de Carnoy; col. hématoxyline au fer-éosine. Implantation de l'œuf dans la muqueuse: *ep.*, fragments de l'épithélium utérin; *tr.*, trophoblaste; *b. e.*, bouton embryonnaire; *en*, endoblaste primaire. La paroi supérieure de la vésicule endoblastique, ou endoblaste embryonnaire, est, dans cette coupe, difficile à distinguer du nodule embryonnaire (ectoblaste); *v* vaisseau. Obj. apochr. 4, oc. com. 2.

de l'amnios des mammifères. Un autre travail, de Baumeister, s'occupe aussi de cette question.

L'œuf du hérisson est très petit, son implantation est excentrique, sinon interstitielle. Le blastocyste, comme chez les autres mammifères, comprend un trophoblaste et un bouton embryonnaire, mais ce qui est propre au hérisson c'est que l'endoblaste vitellin se différencie très précocement, sous la forme d'une masse pleine, au sein de laquelle se creuse la vésicule vitelline ou ombilicale. La précocité de l'apparition de l'endoderme a été observée tant par Hubrecht que par Baumeister. J'ai pu observer, moi-même, un blastocyste très jeune de hérisson au moment de



Figs. 14-15-16.—Trois coupes (nums. 57, 58, 59) intéressant le nodule embryonnaire d'un œuf de Hérisson (0,37); *c. a. p.*, cavité amniotique primordiale close, visible dans les coupes 57 et 58 (fig. 14, 15); *b. e.*, bouton embryonnaire; *tr*, trophoblaste; *en*, endoblaste. Obj. apochr. 4, oc. comp. 4.

l'implantation. Ainsi que la figure 13 le montre, le trophoblaste a pénétré dans le tissu utérin, ayant détruit, en partie, l'épithélium dont on aperçoit des restes, soit au fond de la cavité d'implantation, soit aux bords. La partie du trophoblaste qui adhère aux tissus maternels porte le bouton embryonnaire; une vésicule endoblastique s'accolle déjà à la face profonde de celui-ci. Entre le trophoblaste et le bouton embryonnaire il est presque impossible de marquer les limites.

Aux phases suivantes une petite cavité se fait voir dans le bouton embryonnaire (figs. 14-16). D'après la dernière interprétation de Hubrecht, cette cavité se formerait entre le bouton et le trophoblaste. Cette circonstance aurait une très grande importance pour ses vues théoriques; elle représenterait la forme primitive de l'amniogénèse.

Au cours de la phylogénèse, l'amnios serait apparu comme une poche liquide, un coussin d'eau, entre l'embryon et son enveloppe primitive ou trophoblaste. La formation

d'une membrane amniotique avec son revêtement mésoblastique serait un phénomène secondaire dû à l'extension extra-embryonnaire du cœlome et à l'apparition de l'allantoïde; l'une et l'autre de ces formations séparent le trophoblaste ou épithélium chorial de l'ectoblaste. Ce serait alors que les bords du disque embryonnaire se souléveraient, s'appliqueraient très

Figs. 17 et 18.—Deux coupes (nums. 23 et 24) intéressant le bouton embryonnaire d'un œuf de Hérisson (0,38). (Carnoy-Heidenhain-éosine): *c*, cavité du bouton embryonnaire *b. e.*, dont la paroi supérieure semble se confondre avec le trophoblaste *tr*; *en*, endoblaste. Obj. apochr. 4, oc. comp. 4.

amincis sous le trophoblaste, le mésoblaste extra-embryonnaire s'insinuant entre les deux formations. Les bords de ces plis amniotiques se réuniraient pour former l'ombilic amniotique.

Pour Baumeister, une cavité ou fente se forme en plein bouton embryonnaire alors que celui-ci ne se délimite pas facilement du trophoblaste. C'est la formation de cette cavité, qui augmente rapidement, qui serait la cause de l'entypie de l'aire embryonnaire. D'après ce qu'il décrit

ensuite il semble admettre que la cavité s'étend de façon à séparer le trophoblaste de l'ectoblaste embryonnaire; c'est là l'aspect du *Uramnios* décrit par Hubrecht. Baumeister a, cependant, remarqué que la face interne du trophoblaste, qui forme le toit de la cavité amniotique primitive, se compose d'une couche unistratifiée, qui se continue à la périphérie avez les bords amincis de l'ectoblaste embryonnaire. Il compare cet état de choses à ce que Van Beneden a décrit chez les chauves-souris et lui oppose l'ou-

Fig. 19.—Coupe num. 29 d'un œuf de Hérisson (0,36) (Carnoy-Heidenhain-éosine): *c. a. p.*, cavité amniotique primordiale; *a*, amnios; *b. c.*, bouton embryonnaire; *tr*, trophoblaste; *en*, endoblaste, assez retracté. Obj. imm. 2 mm., 1,30; oc. comp. 4.

verture de la cavité à l'extérieur, par éloignement du trophoblaste, chez d'autres espèces: chevreuil, brebis, porc, *Tupaja*. Il n'a pas suivi la formation de l'amnios définitif.

Mes observations—qui ne sont pas encore complètes—montrent, cependant, dès à présent, que la cavité amniotique primordiale apparaît bien en plein bouton embryonnaire, ainsi que Hubrecht l'avait suppose à un certain moment de ses recherches et que Baumeister le figure. Très rapidement cette cavité devient excentrique et *semble* s'ouvrir à la surface du bouton embryonnaire et le séparer du trophoblaste. Les figures 17, 18, 19 et 20 sont à comparer aux figures 42 et 43 du dernier travail de Hubrecht et 6 du travail de Baumeister. Les phases qui suivent celles-

ce sont les plus obscures, mais, dans la suite, aux stades représentés par les figures 21 à 26 on trouve la disposition suivante: le disque embryonnaire, didermique, est légèrement entypié; le feuillet externe a des bords amincis, recourbés, qui se continuent avec le toit de la cavité. Ce toit est formé par une mince lamelle protoplasmique avec des noyaux aplatis qui, surtout dans les stades plus avancés, se distingue assez bien des couches trophoblastiques sous-jacentes. Comment doit-on considérer ce toit? Pour Baumeister, ce serait une différenciation de la partie interne du tropho-

Fig. 20.—Coupe num. 21 d'un œuf de Hérisson (0,34) (Zenker-Heidenhain-éosine) *c.*, cavité amniotique; *b. e.*, bouton embryonnaire: *en*, endoblaste fortement retracté; *tr*, trophoblaste; *ep*, restes de l'épithélium utérin. D'après une photographie. Grossissement, × 350.

blaste. Hubrecht a représenté cette couche, sans la décrire, dans la figure 44 de son travail de 1912. Dans ses premiers travaux, il décrivait la membrane amniotique comme étant le produit d'une délamination du trophoblaste qui couvre la cavité de l'amnios primordial. En 1912 il a abandonné cette idée; il soutient que trophoblaste et amnios n'ont rien de commun, que le trophoblaste est une enveloppe très primitive et que l'amnios est une formation secondaire. Il est, de la sorte, conduit à décrire la membrane amniotique comme provenant de replis ectoblastiques qui se rejoignent; il ne fait aucun cas de la disposition du toit de la cavité primitive dont je m'occupe.

Je ne crois pas qu'on doive considérer cette couche interne comme

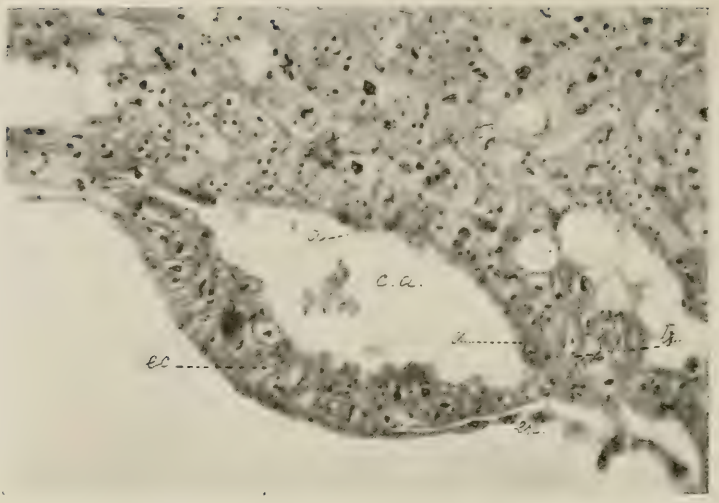


Fig. 21.—Coupe num. 35 d'un œuf de Hérisson (0,19) (Bouin-Heidenhain-éosine): *c. a.*, cavité amniotique; *a*, amnios: *ec*, ectoblaste embryonnaire; *en*, endoblaste; *tr*, trophoblaste. Débris cellulaires dans la cavité amniotique. Grossissements, × 420.

une dépendance du trophoblaste, une sorte de cytoblaste. Elle est, à mon avis, l'épithélium amniotique. Lorsque le mésoblaste se formera, il décollera cet épithélium, en le séparant du trophoblaste ou épithélium cho-

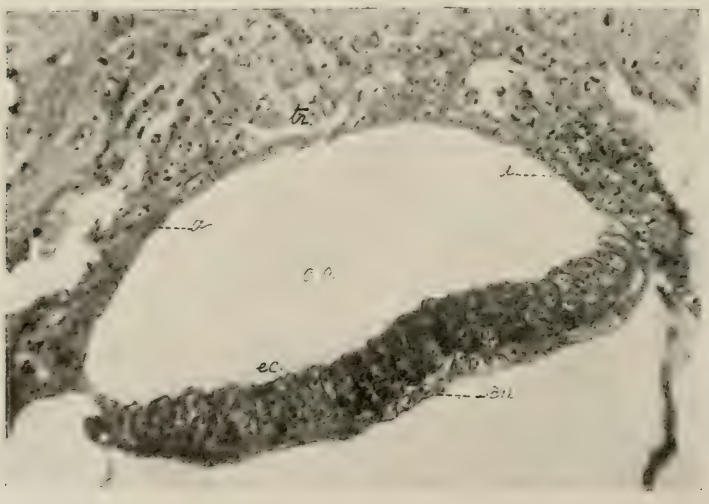


Fig. 22.—Œuf de Hérisson (0,18) (Bouin-Heidenhain-éosine). Coupe num. 63: *c. a.*, cavité amniotique; *a*, amnios; *ec.*, ectoblaste embryonnaire; *en*, endoblaste; *tr*, tro: phoblaste. Grossissement, × 360.

rial. C'est comme cela que j'interprète les figures de la planche 36 du travail de Hubrecht, ainsi que ses schémas *BB* et *CC*. C'est, vraisem-

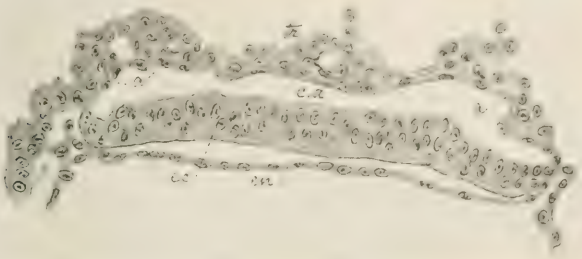


Fig. 23.—Œuf de Hérisson (0.56) (Zenker-Heidenhain-éosine). Coupe num. 169: *ec*, ectoblaste, et *en*, endoblaste embryonnaires; *c. a.*, cavité amniotique; *a*, amnios, *tr*, trophoblaste. Obj. apochr. 4 mm.; oc. comp. 4.

blablement, le cœlome extra-embryonnaire qui joue le rôle actif dans la séparation de la membrane amniotique. Dans les phases intermédiaires que je considère comme plus obscures, figures 27, 28, on croit remar-

Fig. 24.—Même embryon de la fig. 23. Coupe num. 141. Région de la ligne primitive *lp; mes*, ailes mésoblastiques s'avançant entre l'épiblaste *ec* et l'hypoblaste *en; c. a.*, cavité amniotique; *tr*, trophoblaste; *a*, amnios. D'après une microphotographie. Grossissement, × 440.

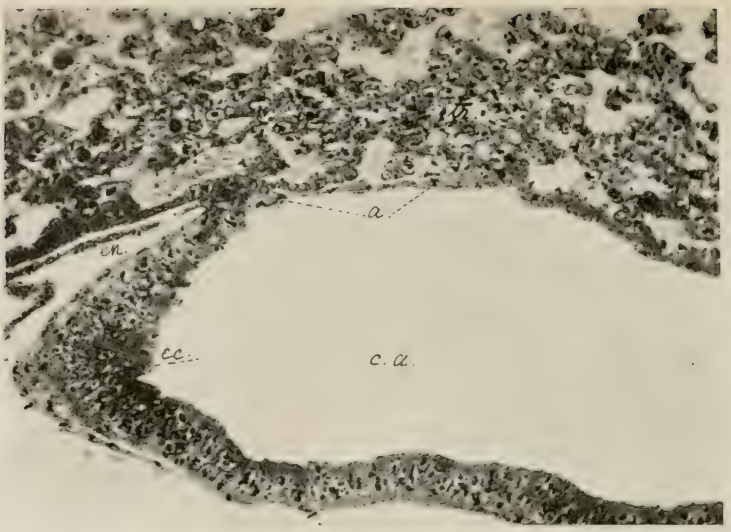


Fig. 25.—Œuf de Hérisson (0.47) (Carnoy-Heidenhain-éosine). Coupe num. 29. Embryon au commencement de la phase de la ligne primitive (pas dans cette coupe), coupe très oblique: *c. a.*, cavité amniotique; *a*, amnios; *tr*, trophoblaste; *ec* et *en*, épiblaste et hypoblaste embryonnaires. Grossissement, × 250.

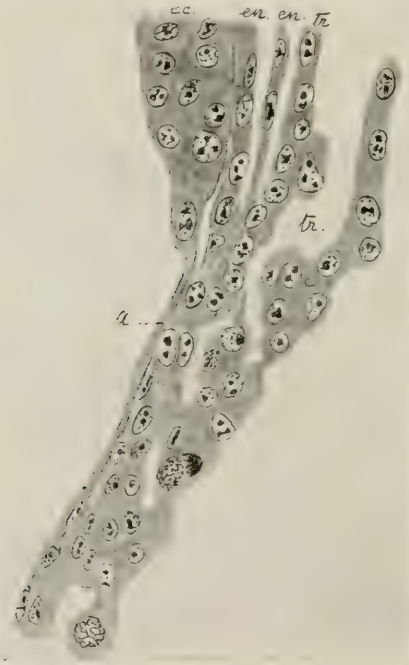


Fig. 26.—Même embryon de la fig. 25; coupe num. 31. Transition entre l'épiblaste embryonnaire *ec* et l'amnios *a*; *tr*, trophoblaste; *en*, endoblaste dont on voit le point de réflexion déterminé par l'entypie du disque embryonnaire. Obj. apochr. 4 mm.; oc. comp. 4.

quer le plus souvent que la cavité primitive a comme toit le trophoblaste, mais, dans les stades plus jeunes, la démonstration est moins aisée. Ceci

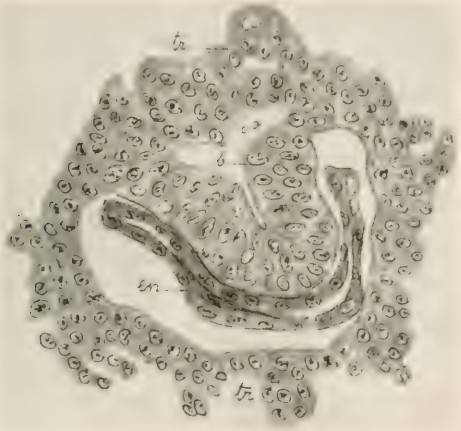


Fig. 27.—Œuf de Hérisson (0.41) (Carnoy-Heidenhain-éosine). Coupe num. 71: *c. a*, cavité amniotique entre le bouton embryonnaire et son toit apparemment confondu avec le trophoblaste *tr; en*, endoblaste. Obj. apochr. 4; oc. comp. 4.

me conduit à une question qui a une grande importance théorique, à savoir, l'origine de l'amnios.

Chez les espèces où l'amnios ou, plutôt, l'épithélium amniotique dérive immédiatement de la paroi supérieure du bouton embryonnaire, il

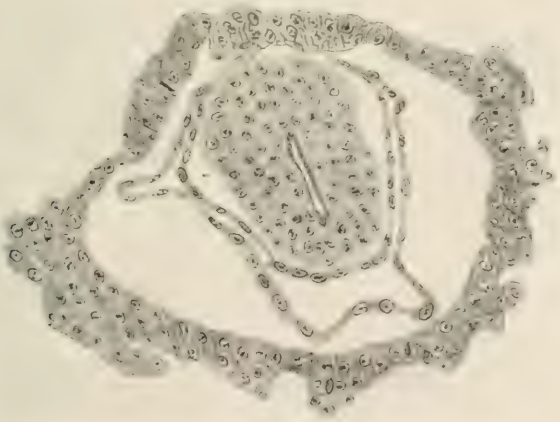


Fig. 28.—Coupe num. 67 du même œuf de la fig. 27, montrant le fond de la cavité du bouton embryonnaire; remarquer l'entypie très accentuée.

n'est pas douteux que son ébauche est contenue dans l'ectoblaste primitif. Bien que, avant le commencement de la formation de la cavité, aucune différenciation histologique ne permette de distinguer les futures cellules amniotiques des ectoblastiques embryonnaires, on peut schématiquement se représenter comme suit la constitution *prospective* du bouton embryonnaire et son évolution (figs. 29 et 30).

Chez les mammifères dont le bouton embryonnaire, après avoir eu une cavité amniotique embryonnaire, s'ouvre pour s'étaler, on peut sup-

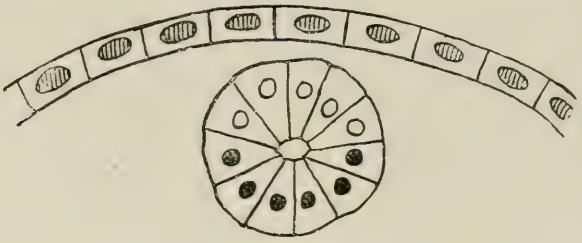
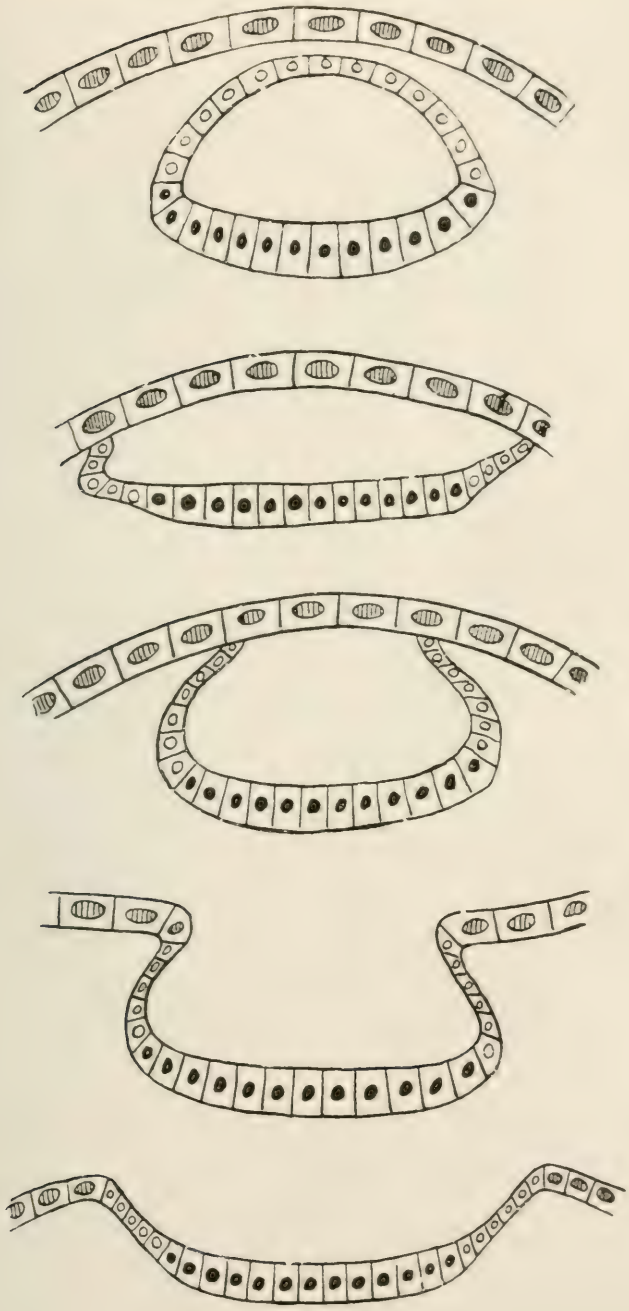


Fig. 29.—Dans ce schéma comme dans les suivants les éléments du trophoblaste ont les noyaux en gris; ceux de l'ectoblaste embryonnaire sont en noir et ceux de l'ectoblaste amniotique en blanc.

poser que les futures cellules-mères de l'amnios vont se placer aux extrémités du disque. Elles iront constituer, dans la suite, les plis amniotiques (figs. 31 et 32).

Ces figures représentent ce qui se passe chez les microchéiroptères. Mais, chez le porc, le chevreuil, la taupe, etc., où le trophoblaste tombe (couche de Rauber) on arrive au stade que le lapin, le musaraigne, les carnivores, la brebis, le spermophile, le castor et, aussi le *Tarsius* atteignent plus ou moins directement (figs. 33 et 34).

Il me semble que les schémas que je propose s'accordent avec les faits. Que la membrane amniotique est une dérivation directe du toit de la vésicule ectoblastique, on ne peut guère en douter en ce qui concerne le cobaye (dont le bouton embryonnaire est si complètement séparé du trophoblaste), le galéopithèque, le tatou, les macrochéiroptères, l'homme et les autres primates. Pour les autres mammifères elle devient probable. Hubrecht, Van der Stricht, Jenkinson, C. Rabl ont énergiquement soutenu que le bord libre des plis amniotiques marque la limite entre la partie trophoblastique—ou choriale—et la partie ectoblastique ou amniotique. Je reproduis ici (fig. 35) la figure 20 de mon travail sur le minioptère, qui



Figs. 30, 31, 32, 33, 34.

représente un de ces bords avec sa face interne ectoblastique et sa face interne cytotrophoblastique. Ce qu'il y a donc d'hypothétique dans nos schémas, c'est de supposer que, dans les cas d'étalement du bouton, les cellules qui formeront l'amnios vont occuper sa périphérie. Comment,

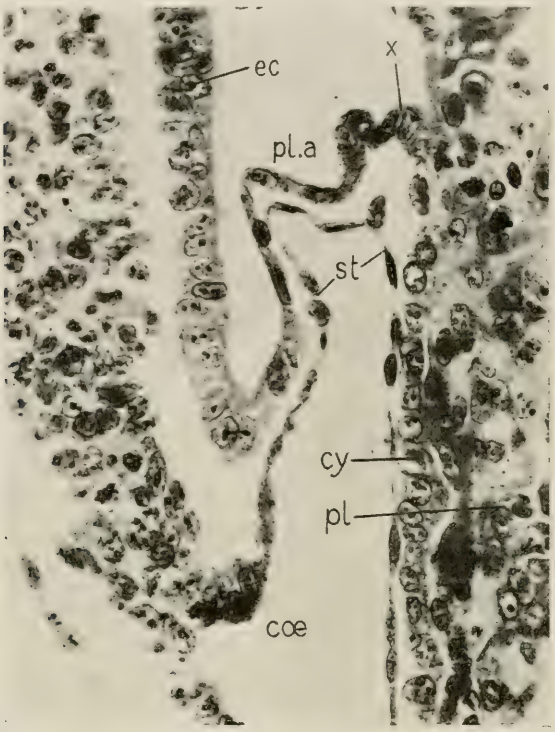
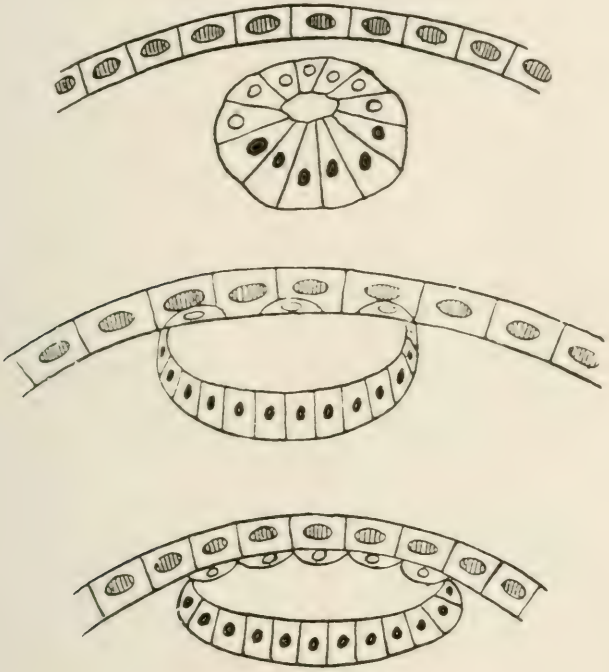


Fig. 35.—Embryon de *Miniopterus schreibersii* dont une coupe a été reproduite dans la fig. 8. Celle-ci est une autre coupe voisine: *Pl* et *cy*, plasmodiblaste et cytoblaste; *st*, stomatopleure extra-embryonnaire et *coe* exocœlome; *pl. a.*, pli amniotique latéral; *x*, point où l'épiblaste amniotique se continue avec le cytoblaste; *ec*, épiblaste embryonnaire. Grossissement, × 500. (Cette figure a été reproduite dans un autre travail de l'auteur «Sur la formation de l'amnios, etc.», sous le num. 20).

donc, interpréter les faits connus de l'amniogénèse du hérisson à la lumière de ces principes?

Si, comme Hubrecht semble le supposer—je dis «semble» car il n'est pas très clair—, si sa cavité amniotique est réellement complétée par le trophoblaste et si l'amnios définitif se forme par des replis de l'ectoblaste, alors le cas du hérisson, comme je le prévoyais dans mon travail de 1920, d'après une analyse du travail de Baumeister par Sobotta, doit être com-

paré à celui du minioptère: cavité amniotique primordiale au sein du bouton, son ouverture sous le trophoblaste, étalement du germe, formation de replis amniotiques. Mais, alors, la prétendue cavité amniotique ne serait qu'un espace entre le trophoblaste et l'ectoblaste, car—à ce stade-là—il n'y a pas de membrane amniotique. Toutes les considérations que



Figs. 36, 37, 38.

j'ai faites, à ce propos, quand je me suis occupé de ce qui se passe chez le minioptère et le murin, sont parfaitement applicables à ce cas.

Il faut, maintenant, examiner une autre hypothèse. La cavité dont le disque embryonnaire est le plancher est la vraie cavité amniotique; son toit est l'amnios qui, chez le hérisson, sera décollé du trophoblaste par des replis mésodermiques. Dans ce cas il faut expliquer comment le toit de la cavité amniotique primordiale s'est comporté. Cette cavité est représentée dans mes figures 24 à 28. Baumeister l'a reproduite dans sa figure 5; Hubrecht ne l'a pas caractérisée clairement. Lorsque la cavité semble s'ouvrir sous le trophoblaste il serait arrivé, en réalité, que les cellules du toit, ou de l'amnios primordial, se seraient étalé sous le trophoblaste, de façon à

s'y confondre ou à s'y incorporer et qu'elles ne reformeraient une membrane amniotique que plus tard. J'ai figuré les étapes de ce processus hypothétique dans les schémas suivants (figs. 36 à 39).

On ne sera jamais assez prudent dans l'interprétation phylogénétique des données de l'ontogénie; cependant, à moins de rejeter la doctrine de l'évolution, c'est dans la phylogénie qu'il faut, surtout, chercher les causes des phénomènes embryogéniques. Une grande partie des facteurs mécaniques des processus embryonnaires n'exercent plus, vraiment, une action actuelle; l'hérédité en a fixé les effets où en produit la répétition. Les causes de la formation de l'amnios et de la diversité des processus

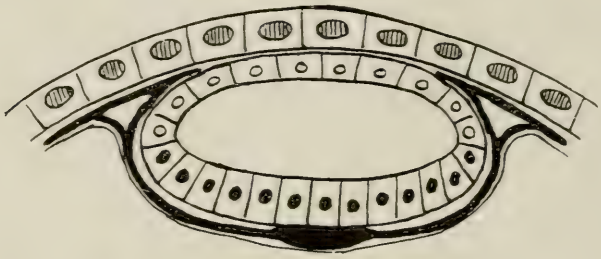


Fig. 39.—Dans ce schéma le mésoblaste, qui s'insinue entre le trophoblaste et l'épiblaste amniotique, est représenté en noir plein.

qui y aboutissent, si elles peuvent, en partie, obéir à des raisons mécaniques, comme celles que je viens d'invoquer, doivent se trouver surtout dans l'hérédité.

Je n'ai nullement l'intention de m'attaquer à une question si difficile; je veux me limiter à en présenter les principaux aspects, en ce qui concerne l'amniogénèse des mammifères.

L'œuf des mammifères est holoblastique, mais il se développe comme un œuf méroblastique; ceci explique qu'on soit allé chercher leur ascendance soit parmi les vertébrés à œufs holoblastiques, soit parmi les vertébrés à œufs méroblastiques, nomémment les amphibiens et les reptiles, car personne ne songerait plus à les chercher soit parmi les poissons, trop éloignés, en vérité, soit parmi les oiseaux, trop divergents.

La théorie de l'origine sauropsidienne des mammifères a été présentée par Haeckel; Balfour, O. Hertwig, Van Beneden et d'autres ont développé les raisons d'ordre embryologique qui conduisent à accepter que

les mammifères aient eu pour ancêtres des animaux ovipares, à œufs méroblastiques. Ils ont invoqué, entre autres raisons, le fait que le germe dérive d'une portion localisée de l'œuf, que tout le reste de celui-ci est employé à la formation des annexes, que l'amnios, l'allantoïde, la vésicule ombilicale, sont des structures qu'on trouve chez les reptiles, les oiseaux, les mammifères, pas ailleurs. Pour faire comprendre le mécanisme de la transformation des pré-mammifères en mammifères, ils ont admis que, par le fait du passage de l'oviparité à la viviparité, les œufs ont expulsé leur vitellus, devenu de trop, la segmentation a pu de la sorte atteindre toute la masse de l'œuf, une vésicule remplie de liquide a succédé à la sphère vitelline et la partie périphérique de l'œuf, hormis le blastoderme, a cherché le contact avec la paroi utérine pour y puiser les éléments nutritifs, inaugurant de la sorte la longue et compliquée histoire du placenta. Il va sans dire que les résultats si intéressants de Hill, obtenus dans l'étude des marsupiaux, semblent s'ajuster entièrement à cette conception. On y assiste à la segmentation totale d'un œuf dont le deutoplasme est biens moins abondant que celui des monotrèmes; et, encore, aussitôt la segmentation en marche, ce deutoplasme est expulsé au dehors. Or, on retrouve chez des mammifères placentaires, tels que la chauve-souris, un souvenir de ce processus; c'est la *deutoplasmolyse* que Van der Stricht a trouvée chez la noctule.

La segmentation de l'œuf du marsupial aboutit directement à une blastula, ou, plutôt, à un blastocyste. Sa composition est comparable à ce qu'on voit dans un œuf de sauropsidé. Un blastoderme où les trois feuillets font leur apparition; des feuillets extra-embryonnaires, dont le plus externe ou ectoblaste extra-embryonnaire doit recevoir le nom de trophoblaste, car, en se mettant en rapport avec la muqueuse utérine, il développera une placentation rudimentaire, mais, tout de même, pas trop éloignée de celle de certains ongulés; la cavité sous-germinale remplacée par une vaste vésicule ombilicale qui a, depuis le commencement, occupé la place du deutoplasme manquant, au lieu de la gagner, peu à peu, au fur et à mesure de la consommation du vitellus, comme chez les oiseaux; une allantoïde bien moins importante que celle des sauropsidés; un amnios qui, comme chez ceux-ci, se forme par des plis.

Tant que l'étude du lapin fournit les données essentielles pour la connaissance de l'embryogénie des mammifères, il n'a point paru nécessaire d'adopter une hypothèse autre que celle de l'origine sauropsidienne.

La découverte simultanée de l'entypie de l'aire germinale et de l'amniogénèse par schizocélie fit voir que les choses étaient beaucoup plus compliquées qu'on ne le croyait. Enfin, les études sur le hérisson, *Tupaia* et *Tarsius* servirent à Hubrecht de base pour la théorie dont il a été le principal défenseur, sinon l'inventeur, celle qui fait dériver les mammifères d'ancêtres du type amphibien.

On peut considérer l'entypie comme un phénomène secondaire et montrer que entre une forte inversion des feuillets, telle qu'on la voit chez le cobaye, et son absence, comme chez le lapin, il y a tous les intermédiaires. Dans ce cas la formation de l'amnios par des replis apparaitrait comme un type primitif; par contre, la schizocélie causée, en grande partie, par l'entypie, serait un phénomène secondaire. Si cette forme d'amniogénèse paraît souvent primitive, il ne faudrait y voir qu'un phénomène cœnogénétique. C'est, récemment encore, l'opinion de Bonnet. L'explication proposée par Hill, pour le mode de développemnte propre aux placentaires, rentre aussi dans le même ordre d'idées. Hill appelle *phanérotypie* la condition rencontrée chez les marsupiaux dont le germe est à nu dans le blastocyste, entouré seulement par le trophoblaste, tandis que, chez les monodelphes, il y a *cryptotypie*, car le trophoblaste recouvre toujours le bouton embryonnaire. Il dérive la cryptotypie de la phanérotypie, en supposant que la perte de la coque, la réduction et disparition précoce de la pellucida chez les ancêtres des euthériens, qui étaient du type didelphe, ont fait que les blastomères se soient ramassés en morula et ceux d'entre eux qui sont les cellules-mères des éléments extra-embryonnaires, se développant plus rapidement, ont enveloppé le bouton embryonnaire, ce qui rappelle *l'epibolie*, telle que Van Beneden et Duval l'ont décrite. L'entypie des rongeurs, etc., serait causée par le fait que, l'œuf s'étant implanté dans une chambre trop petite, le manque d'espace oblige le bouton à s'invaginer. C'est l'idée qui a été soutenue aussi par Van Beneden et par Selenka, que Bryce, Minot et d'autres auteurs soutiennent aussi. Cependant, ceci n'a pas empêché Van Beneden de croire à la primitivité de l'amniogénèse par schizocœlie. Tout en admettant l'origine sauropsidienne des mammifères et l'invagination de l'aire germinale avec formation du bouton embryonnaire, il a vu dans la schizocœlie une conséquence inévitable de ce phénomène et dans la formation de l'amnios par des replis un processus secondaire, dû à des raisons d'ordre cœnogénétique.

La théorie de Hubrecht est, toute entière, édifiée sur une notion nouvelle, celle du trophoblaste, nom qu'il proposa en 1888 pour désigner la couche enveloppante du bouton embryonnaire. Hubrecht a été l'un de ceux qui ont le plus contribué à établir la vraie doctrine de la placentation des mammifères, et a particulièrement démontré le rôle nutritif du trophoblaste, ses fonctions phagocytaires par rapport aux substances puisées dans le milieu maternel et aux tissus de la mère avec lesquels il entre en contact, ainsi que sa transformation en ectoplacenta et son rôle dans la formation du placenta. Le trophoblaste caractérise les mammifères; il apparaît très précocement et est antérieur à l'amnios. Hubrecht arrive même à conclure que ces deux membranes n'ont rien de commun; je l'ai déjà rappellé à propos de la théorie sur l'amnios. Or, il ne trouve dans l'histoire embryonnaire des sauropsidés rien que lui permette d'y tracer l'ascendance du trophoblaste; pour lui, les ancêtres des mammifères devraient être des animaux qui, dans la vie larvaire, posséderaient une membrane trophoblastique. Parmi les vertébrés, il a voulu apparenter les mammifères aux amphibiens; pour cela il a soutenu que la *Deckschicht* des embryons des batraciens est l'homologue du trophoblaste. Donc, l'embryogénie et la formation des membranes des sauropsidés ne peuvent pas être invoquées pour expliquer les premières phases des mammifères; on devrait même abandonner l'idée de faire descendre les euthériens des protothériens. Le Mémoire de Hill sur le *Dasyurus* ayant, contrairement à Selenka, démontré l'absence d'un bouton embryonnaire enveloppé par le trophoblaste, Hubrecht essaya, d'abord, de montrer, sur le même matériel de Hill, que l'auteur anglais aurait pris pour normales des formes anormales et viceversa; puis, il abandonna cette idée et il en vint à voir, dans les premiers processus embryogénétiques des marsupiaux, un échelon dans la série de phases regressives du trophoblaste qui aboutissent à l'état de choses des monotrèmes et des sauropsidés.

La théorie de Hubrecht a comme conséquence logique de considérer la formation de l'amnios par des plis comme secondaire. Nous avons vu, toutefois, que cette conséquence est admise par d'autres embryologistes, tandis que les vues de Hubrecht sur l'origine des mammifères sont bien loin d'être très suivies. Mac Bride l'a même accusé de «lire le livre des vertébrés à l'envers».

La notion du trophoblaste a pu résister aux critiques qu'elle a subies. Assheton a cherché à démontrer que le trophoblaste est d'origine endo-

blastique, ceci basé sur ses recherches sur l'œuf de brebis. Cette doctrine n'a eu aucun succès. Sobotta a insisté sur ce fait que, chez la souris, la plus grande partie de la couche enveloppante s'atrophie tellement que son rôle trophoblastique ne peut plus être soutenu, tandis que le feuillet interne de l'endoblaste vitellin joue évidemment cette fonction-là. C'est très vrai; chez la souris, l'endoblaste extra-embryonnaire va se substituer au trophoblaste, dans une grande extension, quand celui-ci s'atrophie, dans la fonction de digérer et d'assimiler l'hémoglobine maternelle; mais une portion du trophoblaste se maintient et se développe extraordinairement, c'est le suspenseur (Träger) ou cône ectoplacentaire. Le même se passe chez les autres muridés et chez le cobaye.

Resink, élève de Hubrecht, a fait une analyse très pénétrante des faits connus de l'embryogénèse des mammifères, dans le but d'en dégager une théorie phylogénétique. Comme son maître, il ne cherche pas les ancêtres des mammifères dans des formes à œufs méroblastiques. Il croit que les amniotes ont passé par une phase ovipare, mais que, entre celle-ci et la viviparité avec formation du placenta des mammifères, il doit avoir existé un stade intermédiaire d'une vésicule blastodermique se développant librement dans l'utérus, sans placenta. C'est ce qu'il nomme l'état *archembryonnaire* des amniotes, tandis que les formations récentes seraient des *stades néoembryonnaires*. *L'archembryon* aurait vécu libre dans la cavité utérine. L'amnios primordial y serait né par l'entypie de l'embryon, ainsi que d'autres embryologistes l'ont supposé, le pédicule de fixation et les tubes de Selenka des primates étant les restes de cette invagination primitive. L'ectoplacenta, telle qu'il apparaît encore chez le hérisson et chez l'homme, serait aussi un organe tout à fait primitif, antérieur au placenta. Donc les formes qu'il appelle *microcystiques*, déciduées, à œufs petits, seraient plus primitives que les *macrocystiques*, indéciduées, à grands œufs. Parmi les formes à entypie, donc à amniogénèse primitive, il cite les cétacés, d'après une observation de Guldberg et Nansen d'un œuf de *Lageorhynchus* à amnios très petit, sac vitellin petit aussi et énorme exocœlome.

De Lange Jr., tout en critiquant l'homologie, proposée par Hubrecht, entre la *Deckschicht* des amphibiens et le trophoblaste, accepte d'une façon générale ses vues phylogénétiques. Pour lui, la nidation des œufs dans la cavité utérine à la suite du passage de la vie aquatique à la vie aérienne aura eu comme conséquence que la plus grande partie de l'ecto-

blaste qui entoure le sac vitellin se soit transformé en trophoblaste et en ait acquis la forme et la structure, que celui-ci se soit développé de façon à entourer le germe qui s'y invagine. De Lange Jr. admet que la disposition spéciale de l'œuf des primates a des caractères primitifs, que le tube de Selenka (voir plus haut) a la signification d'un reste de la primitive invagination. La place me manque pour résumer toutes les autres considérations si intéressantes de De Lange Jr., sur le proamnios, la signification des vésicules ombilicale et allantoïde, etc. En admettant, pour les mammifères et pour les amniotes en général, une histoire phylogénétique comme celle que je viens de résumer très rapidement, il s'inscrit contre les doctrines courantes qui font dériver l'amnios d'un processus mécanique, comme la descente du germe dans la cavité sous-germinale, et il suppose que ce sont les nouvelles conditions de la vie intra-utérine, les transformations qui doit subir l'œuf pour s'adapter à sa nouvelle forme de respiration, qui font surgir l'amnios et la cavité amniotique sous sa forme primitive.

Les difficultés qu'on trouve à comprendre la signification des membranes des amniotes sont bien mises en relief par Brachet, surtout en ce qui concerne l'amnios et l'allantoïde. Ceci le mène à observer que ces annexes ne s'interprètent bien que dans leurs rapports avec le placenta, ce qui rend vraisemblable l'idée que les amniotes descendraient tous d'ancêtres placentaires, vivipares.

Comme on voit par toutes ces opinions que je viens de rapporter, la question de l'origine phylogénétique de l'amnios n'est rien moins que décidée, malgré tant d'études qu'elle a causé. Je veux maintenant détacher des résultats de mes recherches deux ordres de faits qui pourront, peut-être, avoir quelque utilité pour l'étude de cette question si troublante.

1° D'après Hubrecht le trophoblaste est une formation primitive, bien isolée du bouton embryonnaire, qu'il précède. Van Beneden aussi admet la séparation précoce des blastomères qui vont produire la couche enveloppante, par épibolie. Certains histologistes ont tenté de démontrer cette indépendance des deux ébauches embryonnaire et trophoblastique depuis le début de la segmentation (études de Van der Stricht, Lams, Henneguy, Meves, Levi sur la persistance de la queue et du col du spermatozoïde dans un seul des 2 premiers blastomères). Or, il n'est pas toujours également facile de reconnaître cette indépendance, même à des phases assez avancées. La figure 40 montre un blastocyste de rhinolophe où le

bouton embryonnaire semble n'avoir aucun trophoblaste sur lui. On peut trouver dans le travail de Sobotta (1903) des figures parfaitement comparables à celle-ci (planche XV), ainsi que dans celui de Parodi et Widakowich (figs. 1 à 5). Comme, dans ces cas, on ne peut pas invoquer que le bouton embryonnaire s'invagine dans le blastocœle, forçant le trophoblaste à se réunir par dessus-lui, on doit admettre une différenciation tardive entre les deux formations qui restent pendant quelque temps confondues dans une masse unique, dans certains cas du moins. La question mérite, cependant, à mon avis, d'être revue.

Fig. 40. — Blastocyste de *Rhinolophus euryale*. Le bouton embryonnaire se continue avec le trophoblaste et a l'apparence d'y être enchassé. Il est impossible de reconnaître une couche enveloppante sur le bouton. Fix. Zenker; col.: Heidenhain-éosine. D'après une microphotographie; grossissement, × 700.

Chez le hérisson il se passe, à ce que j'ai cru voir, un phénomène identique. Il est impossible, au début, de distinguer entre les cellules trophoblastiques de la région embryonnaire et celles du bouton (fig. 13). J'ai même montré qu'il continue d'en être ainsi à des stades ultérieurs et que cette difficulté est la cause du manque de précision de Baumeister et des variations d'opinion de Hubrecht. Chez l'homme, l'œuf de von Möllendorff, auquel j'ai fait allusion, semble éxiger soit, comme le veut l'auteur, l'hypothèse d'une invagination précoce, soit celle d'une différenciation tardive entre trophoblaste et bouton.

Je crois que, en revisant soigneusement les faits connus, on en trouvera d'autres à mettre à côté de ceux que je souligne. Ils montreront problablement que l'époque à laquelle le bouton embryonnaire se sépare histologiquement du trophoblaste est éminemment variable, de même que la *ségrégation* des cellules endoblastiques connaît des variations assez grandes et qu'elle peut être quelquefois très précoce, comme il arrive chez les marsupiaux, chez les édentés (tatous) et chez le hérisson. La séparation entre éléments embryonnaires et trophoblastiques n'est pas si pré-

cocément nette chez les placentaires que chez les marsupiaux, ainsi qu'il résulte des travaux concordants de Hill et de Hartman. Cependant, tous ces faits ne font que démontrer la primitivité du trophoblaste. C'est une production précoce, fortement fixée dans l'hérédité, ainsi que les recherches experimentales de Brachet l'ont montré, en confirmation des résultats de la morphologie et des idées de Hubrecht.

2° Tous les faits connus de l'ontogénèse des mammifères placentaires montrent que le germe futur apparaît toujours sous la forme de bouton embryonnaire. C'est un fait sur lequel van Beneden a particulièrement insisté. Ils montrent aussi que la production d'une cavité dans le bouton embryonnaire, c'est-à-dire, dans l'ectoblaste primaire, est une tendance qui n'est empêchée que dans les cas où il s'étale précocement. On peut dire que ce creusement d'une masse cellulaire pleine est un phénomène histologique fatal. Certaines conditions, telles que l'entypie prononcée, l'apparition précoce du mésoblaste, l'implantation, précoce aussi, du type interstitiel ou excentrique (Bonnet), donc liées, en partie, à des conditions primitives de la nutrition ovulaire, assureront chez quelques espèces la survie de la cavité amniotique ainsi formée par creusement du bouton, partant de son amnios primordial. L'amnios ne se formera par des replis que dans les cas où le bouton s'est étalé tout de suite, sans se creuser, ou dans ceux où le toit de la cavité primitive s'est désagrégé et déroulé. Au point de vue ontogénétique la formation d'un *Schizamnios* est nettement primitive, conséquence logique de la forme globuleuse du germe.

Le *Plectamnios* ou *Pleuramnios* (Willey) est toujours, sans exception, un phénomène secondaire lorsqu'il existe chez une espèce qui a aussi une phase de *Schizamnios*. Les formes qui, comme le lapin, forment leur amnios par des plis ne le font qu'à un stade relativement tardif et quelquefois même, au moment de l'étalement du bouton, il a comme une tendance à se creuser (noctule).

J'ai développé ailleurs ces notions en me servant du cas, si compréhensif, du minioptère où l'on assiste à l'apparition primitive d'un amnios primordial, par creusement du bouton, à sa destruction ensuite et, après, à la réapparition d'un amnios définitif formé par des replis. Les observations que je rapporte dans le présent travail font voir dans le hérisson un type amniogénétique intermédiaire entre le cas du minioptère et celui des espèces à *Schizamnios*, car l'amnios primordial, formé par schizocœ-

lie, semble disparaître, bien que, en réalité, il soit momentanément fondu dans le trophoblaste duquel il s'isole bientôt.

Tous ces faits ontogénétiques demandent à être interprétés phylogénétiquement. Quelle que soit l'idée que les données de l'Anatomie comparée, de la Paléontologie et des autres faits embryologiques, fassent prévaloir au sujet de l'origine des mammifères placentaires, qu'on suppose que le bouton embryonnaire est le résultat de l'invagination d'une aire embryonnaire primitivement à découvert, ou qu'il n'est que l'ensemble des blastomères qui ne sont pas employés à la formation de l'enveloppe protectrice et nutritive, on ne peut que difficilement concevoir une forme primitive de placentaires sans cette disposition du germe. Les raisons qui nous ont fait voir dans le schizamnios un type ontogénétiquement primitif nous servent aussi pour l'admettre comme tel au point de vue phylogénétique.

Étalement ou creusement du bouton embryonnaire, voilà les deux grandes possibilités initiales; persistance ou non du toit de la cavité ectoblastique, voilà deux nouvelles possibilités secondaires. Chez une espèce déterminée, le développement se fait toujours dans le même sens, bien entendu. Le choix en est réglé par l'hérédité, car c'est elle qui produit les dispositions anatomiques et physiologiques de la mère auxquelles va être soumis l'œuf segmenté. Leur étude nous montrera le résultat de l'adaptation de l'œuf aux conditions qu'il trouve. Elle fera voir, par exemple, comment, chez le lapin, dont l'œuf trouve toute la lumière utérine pour se développer (implantation centrale) il est naturel que le bouton embryonnaire s'étale de bonne heure, tandis que, chez le cobaye, dont l'œuf doit se loger lui-même dans l'épaisseur de la muqueuse, la chambre ovulaire étant petite, l'entypie et ce qui s'en suit est logique. Il nous restera toujours à chercher quelles raisons déterminent tel ou tel mode d'implantation et ceci nous rejetera dans la phylogénie et dans des hypothèses du genre des celles si hautement intéressantes de Hubrecht, van Beneden, Hill, Resink, De Lange Jr., etc.

L'embryologie des mammifères, surtout dans ses premières phases, a encore trop de questions énigmatiques. Pour les résoudre il ne suffit pas de réfléchir sur les faits connus, il faut en chercher inlassablement de nouveaux, compléter l'étude des espèces déjà connues sous ce rapport et surtout en étudier de nouvelles; le nombre de celles qui l'ont été d'une façon convenable est encore trop réduit.

Addendum.

Pendant l'impression de ce Mémoire, j'ai pris connaissance d'un travail du prof. G. Levi: «Sul modo di formazione della cavità amniotica nei Chirotteri» (*Monit. Zool. Ital.* Anno XXXII, nos 5-6, 1922). Dans ce travail l'illustre embryologiste italien, tout en confirmant mes descriptions du Minioptère, ajoute de nouvelles observations sur des embryons de certaines espèces de Chéiroptères. Levi s'occupe aussi du méchanisme de l'amniogénèse et retrouve, encore plus clairement que Van der Stricht, qu'il y a des différences assez notables dans le mode de formation de l'amnios, non seulement d'espèce à espèce, mais aussi chez des individus de la même espèce. Levi croit aussi que le type de l'amniogénèse dépend, sur tout, de l'étalement ou non-étalement précoce du bouton embryonnaire, ce qui dépendrait, à son tour, de la précocité plus ou moins grande de la distension du blastocyste.

Les considérations de Levi s'accordent d'une façon très heureuse avec celles que je fais dans le présent Mémoire.

Il y a aussi lieu d'ajouter à la liste bibliographique deux articles parus pendant l'impression de ce travail, l'un de Montuoro, «Qualche osservazione sull'origine e sullo sviluppo della placenta nei Chirotteri» (*Arch. Ital. Anat. ed Embriol*, v. XVIII, Suppl. 1922; l'autre de moi sur «La fixation de l'œuf de *Miniopterus Schreibersii*» (*Comp. Rend. Assoc. Anat.*, 1922).

Bibliographie.

La liste suivante ne contient nullement toute la bibliographie concernant ce travail. J'ai donné, dans mon travail de 1920, une liste bibliographique des ouvrages sur les premières phases du dévoloppement des Mammifères, que je crois inutile de répeter ici, et à laquelle je renvois ainsi qu'aux listes des traités de Hertwig et de Brachet et des travaux de Hubrecht, Resink, Kohlbrugge, von Möllendorff etc., ci-dessous cités. Je me suis limité à mentionner les travaux plus directement cités dans le présent Mémoire, ainsi que ceux qui ne l'avaient pas été dans ma publication sur le Minioptère.

Baumeister, T.: «Die Entwicklungsvorgänge am Keime des Igels (*Erinaceus europaeus* L.) vor seinem Übertritt in den Uterus bis zur Ausbildung des Mesoderms.» (*Zeitschr. f. Wiss. Zool*, CV, 1913.)

Brachet, A.: *Traité d'Embryologie des Vertébrés*, 1921.

Carazzi, D.: «Contributo all'embriologia della Cavia. 4). La formazione dell'amnio nell'embrione di cavia.» *Monit. Zool. Ital.*, xxix, 1918.

Celestino da Costa, A.: «Sur le processus de formation de l'amnios chez Miniopterus schreibersii, Natterer.» *Comp. Rend. Soc. Biol. Paris*, lxxxii, 1919.

— «Essai d'une interprétation des processus amniogénétiques chez les Mammifères.» *Compt. Rend. Soc. Biol. Paris*, lxxxii, 1919.

— «Sur la formation de l'amnios chez les Chéiroptères (Miniopterus schreibersii) et, en général, chez les Mammifères.» *Mémoires publiés par la Société Portugaise des Sciences Naturelles, Série Biologique, num. 3*, 1920.

— «Sur les conditions de la formation de l'amnios chez les Mammifères.» *Compt. Rend. Soc. Biol. Paris*, lxxxvi, 1922.

Duval, M.: «Etudes sur l'Embryologie des Chéiroptères.» *Journ. Anat. Physiol.*, xxxi-xxxii-xxxiii, 1895-1897.

Fernández, M.: «Beiträge zur Embryologie der Gürteltiere. I. Zur Keimblätterinversion und specifischen Polyembryonie der Mulita (Tatusia hybrida Desm.)» *Morph. Jahrb.*, xxxix, 1909.

Grosser, O.: «Ein menschlicher Embryo mit Chordakanal.» *Anat. Hefte*, xlvii, 1913.

Hubrecht, A. A. W.: «Keimblattbildung und Placentation des Igels.» *Anat. Anz.*, iii, 1888.

— «Studies in Mammalian Embryology. I. The Placentation of Erinaceus europaeus.» *Quart. Jour. Micr. Soc.*, xxx, 1889.

— «Die Phylogenese des Amnions und die Bedeutung des Trophoblastes.» *Verh. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam* (2), iv, 1895.

— «Early ontogenetic Phenomena in Mammals and their Bearing on our Interpretation of the Phylogeny of the Vertebrates.» *Quart. Jour. Micr. Soc.*, liii, 1909.

— «The Eutherian and the Metatherian early blastocyst.» *Proc. sec. Sci. Konink, Akad. Wetensch. Amsterdam*, xiii, 1911.

— «Frühe Entwicklungsstadien des Igels (Erinaceus europaeus L.) und ihre Bedeutung für die Vorgeschichte (Phylogenese) des Amnions.» *Zool. Jahrb.*, Supp. XV. *Spengler's Festschrift*, 1912.

— «Früheste Entwicklungsstadien und Placentation von Galeopithecus (Bearbeitet von Dan. De Lange, Jr.)» *Verh. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam*, xvi-6, 1919.

Kohlbrugge, J. H. F.: «Befruchtung und Keimbildung bei der Fledermaus Xantharpya amplexicaudata.» *Verh. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam* (2 Sec.), xvii-6, 1913.

De Lange, Jr. Dan.: «Critical and theoretical considerations about the origin of the primary foetal membranes in Vertebrates.» *Proc. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam*, xviii-10, 1916.

Von Möllendorff, W.: «Über des jünsgte bisher bekannte menschliche Abortivei (Ei *SCH*). Ein Beitrag zur Lehre von der Einbettung des menschlichen Eies.» *Zeitsch. f. Anat. u. Enwickl.*, lxii. 36, 1921.

Von Möllendorff, W.: «Über einen jungen, operativ gewonnenen, menschlichen Keim (Ei *O P*).» *Ibidem*, 1921.

Parodi, S. E. y Widakowich, V.: «El problema de la gastrulación de los mamíferos que presentan la inversión de las hojas blastodérmicas. Contribución a la embriología de la rata (Mus decumanus, var. alb.).» *Anales del Museo Nacional de Historia Natural de Buenos Aires*, xxx, 1920.

Patterson, J. T.: «Polyembrionic development in Tatusia novemcincta.» *Journ. of Morph.*, xxiv, 1913.

Peters, H.: *Die Einbettung des menschlichen Eies*, Leipzig, 1899.

Rabl, C.: «Edouard van Beneden und der gegenwärtige Stand der wichtigsten von ihm behandelten Probleme.» *Arch. mikr. Anat.*, lxxxviii, 1915.

Resink, A. J.: «Die Stammentwickelung der embryonalen Organe.» *Tijdschr. Ned. Dierk. Vereenigung* (2), viii, 1903.

Ruffini, A.: «La secrezione come fattore di correlazione fisiologica durante i primi momenti dello sviluppo embrionale.» *Rassegna di Scienze Biologiche*, ii, 1920.

Strahl, H.: «Über einen jungen menschlichen Embryo nebst Bemerkungen zu C. Rabl's Gastrulationstheorie.» *Anat. Hefte*, liv, 1916.

— und Beneke, R.: *Ein junger menschlicher Embryo*, 1910.

Selenka, E.: «Zur Entstehungsgeschichte des Amnions.» *Studien ü. Entwicklungsgeschichte der Tiere.* Heft. 5. I Hälfte, 1891.

— «Affen Ostindiens.» *Ibidem*, Heft. 5, 1892.

— «Keimbildung des Kalong (Pteropus edulis).» *Ibidem*, Heft. 6. II Hälfte, 1892.

— «Entwickelung des Gibbon (Hylobates und Siamanga).» *Ibidem*, Heft. 8, 1900.

Sobotta, T.: «Die Entwickelung des Eies der Maus von Schlüsse der Furchungs periode bis zum Auftreten der Amnionfalten.» *Arch. mikr. Anat.*, lxi, 1903.

Van Beneden, E.: «Recherches sur les premiers stades de développement du Murin (Vespertilio Murinus).» *Anat. Anz.*, xvi, 1899.

— «Recherches sur l'embryologie des Mammifères. De la segmentation, de la formation de la cavité blastodermique et de l'embryon didermique chez le Murin.» *Arch. Biol.*, xxvi, 1911.

— et Julin: «Recherches sur la formation des annexes fœtales chez les Mammifères, Lapin et Chéiroptères.» *Arch. Biol.*, v, 1884.

Van Oordt, G. T.: «Early developmental stages of Manis Javanica Desm.» *Verh. Kon. Akad. Wetensch. Amsterdam* (2 sec.), xxi, 1921.

Van der Stricht, O.: «La fixation de l'œuf de chauve-souris à l'intérieur de l'utérus (V. Noctula). Communication préliminaire.» *Verh. Anat. Gesells. Tübingen*, 1899.

— «Sur le mécanisme de la fixation de l'œuf de chauve-souris (V. Noctula) dans l'utérus.» *Compt. rend. Ass. Anat.*, xiii réunion, Paris, 1911.

Willey, A.: «The Blastocyst and Placenta of the Beaver.» *Quart. Journ. Micr. Soc.*, lx, 1914.

COREA Y ATETOSIS EXPERIMENTAL

(NOTA PRELIMINAR)

POR EL

Dr. GONZALO R. LAFORA

Director del Laboratario de Fisiología cerebral.

Los trabajos anatomopatológicos recientes de Alzheimer, Hunt, Wilson, Mingazinni, Lewy, Bielschowsky y, principalmente, de O. y C. Vogt, sobre los cuerpos estriados y sus lesiones, y los de Economo, Tretiakoff y otros, referentes a la encefalitis letárgica, han puesto a la orden del día el problema de la localización de los síndromes motores extrapiramidales, y entre ellos el de la corea y de la atetosis, enfermedades que hasta hace unos años figuraban como neurosis sin lesión conocida y que hoy son ya admitidas como afecciones orgánicas cuya lesión se localiza en los núcleos grises de la base del cerebro. Las opiniones sobre la localización precisa de estas enfermedades son muy variadas. Todos admiten, sin embargo, que son síndromes en los que no interviene la vía piramidal (síndromes extrapiramidales). La clínica ha enseñado que, en unos casos, la lesión radicaba en el tálamo (Gowers y otros); en otros, en el cuerpo estriado (Birkenstaedt, Schilder, Lhermitte y Berger), y en otros, en el pedúnculo cerebeloso superior y núcleo rojo (Muratow, Bonhoeffer, Greiff, Sander, Brenner). Kleist duda que dependa de lesiones en el *striatum*.

Por otra parte, los trabajos experimentales hechos hasta ahora son muy escasos. Citaremos el de Economo y Karplus de 1909 sobre la «Fisiología y anatomía del cerebro medio», llevado a cabo en 13 gatos y seis monos, y el de Wilson de 1914 sobre la «Fisiología y anatomía del cuerpo estriado», realizado en 12 monos. Economo y Karplus observaron en tres de sus gatos, que después presentaron lesiones del núcleo rojo, un síndrome coreicoatetósico de las extremidades, pero no comprobaron este mismo síndrome coreico en otros animales en los que la lesión afectó también al núcleo rojo. Wilson no obtuvo ningún síndrome coreico en los

monos, a los que produjo lesiones electrolíticas de los dos núcleos lenticulares, ya en su parte interna (*globus pallidus*) o en la externa (putamen).

Nosotros hemos operado 27 gatos, una o dos veces, habiendo obtenido en 12 el síndrome coreico o atetósico. Las vías operatorias han sido tres: 1.ª, lesión del núcleo rojo con una aguja que se introduce por el polo occipital hacia adentro y la línea media, hasta llegar casi a la base del pedúnculo cerebral; 2.ª, lesión del hipotálamo introduciendo una aguja por el tercio posterior del cuerpo calloso y atravesando el tálamo para lesionar extensamente el hipotálamo; y 3.ª, lesión del pedúnculo cerebeloso superior y del núcleo rojo por la parte lateral del pedúnculo cerebral, levantando el lóbulo témporooccipital, según la técnica de Economo y Karplus. También hemos lesionado en algunos gatos ambos núcleos lenticulares, sin obtener ningún síndrome coreicoatetósico con esta operación.

Los síndromes obtenidos han sido diversos: corea monopléjica, hemicorea, corea de las cuatro extremidades, atetosis de las dos extremidades anteriores, hemiatetosis, atetosis de las cuatro extremidades, espasmos intencionales, monopléjicos y hemilaterales. En unos animales se produjeron síndromes cerebelosos más o menos transitorios; en otros, hemianopsias; en otros, nistagmus, y en otros, oftalmoplejías. La localización de los síndromes motores involuntarios recayó unas veces en el lado de la lesión y otras en el lado opuesto, fenómenos explicables por los entrecruzamientos de las vías cerebelorrubrotalámicas y rubroespinales que intervienen en la producción del síndrome.

El síndrome motor aparece a veces a las pocas horas de la operación, para desaparecer a los dos o tres días (en algunos duró quince a veinte), y otras veces se presenta al mes de la operación y se ha mantenido indefinidamente durante varios meses. Hemos observado dos tipos de movimientos coreicos, unos rítmicos, bruscos, de tipo mioclónico, y otros más complejos y algo más parecidos a los amplios movimientos de la corea humana.

Como síntesis localizadora podemos por ahora decir: 1.°, que la lesión del pedúnculo cerebeloso superior (*brachium conjunctivum*) produce constantemente hemicorea homolateral o contralateral, según la localización más o menos anterior de la lesión (entrecruzamiento al llegar al núcleo rojo). Corresponde esta forma de corea con la que los clínicos alemanes han denominado «corea del pedúnculo cerebeloso superior (*Bindearm-*

chorea de Bonhoeffer); 2.°, que la lesión en el hipotálamo parece producir con cierta constancia el síndrome atetósico, el cual puede ser bilateral cuando la lesión está en la línea media y cruza ésta oblicuamente, lesionando ambos hipotálamos; 3.°, que la lesión del núcleo rojo o de la vía rubrotalámica entre el núcleo rojo y el hipotálamo da lugar a síndromes mixtos coreicos y atetósicos.

Estos hechos parecen coincidir en ciertos extremos con la teoría de Kleist sobre la localización de los diversos síndromes motores extrapiramidales.

Bibliografía.

Bonhoeffer: «Ein Beitrag zur Lokalisation der choreatischen Bewegungen.» *Monatschr. f. Psychol. u. Neurol.*, 1897.

Economo y Karplus: «Zur Physiologie und Anatomie des Mittelhirns.» *Arch. f. Psychiatrie*, 1909.

Kleist: «Zur Auffassung der subkortikalen Bewegungstörungen.» *Arch. f. Psychiatrie*, 1918.

C. y O. Vogt: «Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems.» *Journ. f. Psychol. u. Neurol.*, 1920, E.

Wilson: «An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum.» *Brain*, 1914.

PATHOARCHITEKTONIK UND PSYCHOTISCHE ERKRANKUNGEN [1]

VON

CÉCILE UND OSKAR VOGT

Einleitung.

Mit seiner genialen Begabung und in unermüdlicher Arbeit hat sich unser hochverehrter Jubilar, S. Ramón y Cajal, bemüht, tiefer in die *Mechanik unseres Seelenlebens* einzudringen. Ramón hat dieses vor allem mit Hilfe *normal-anatomischer* Studien versucht. Man kann aber auch *krankhafte psychische Erscheinungen* als Erkenntnisquelle benutzen. Und man vermag dabei sich auf *pathologisch-anatomische* Forschungen zu stützen, wenn man mit Ramón y Cajal auf dem nach unserer Anschauung von jedem Naturforscher als höchstem heuristischen Prinzip festzuhaltenden Standpunkt einer geschlossenen Causalität der materiellen Vorgänge steht und dementsprechend in allen seelischen Störungen gleichzeitig Hirnkrankheiten sieht.

Eine *pathologische* Veränderung ist—wie wir an anderer Stelle ausgeführt haben—die Resultante aller einen Organismus schädigenden und sämtlicher in ihm defensiv und regenerativ wirkenden Kräfte exogenen und endogenen Ursprungs. Soweit sie mit makroskopischen oder mi-

[1] Erweiterte Darstellung eines von Cécile Vogt am 11-10-1921 in der Schwedischen Aerztegesellschaft zu Stockholm gehaltenen Vortrags.

Eine weitgehende Ergänzung der folgenden Ausführungen bringen die inzwischen erschienenen Arbeiten:

C. und O. Vogt: «Erkrankungen der Grosshirnrinde im Lichte der Topistik, Pathoklise und Pathoarchitektonik.» Mit einem Atlas von 112 Tafeln. *Journal f. Psychol. und Neurol.* Bd. 28.

C. und O. Vogt: «De las alteraciones arquitectónicas causales de las enfermedades mentales como casos extremos de la variación normal en las especies.» *Revista de Hamburgo.* 1922.

kroskopischen Methoden fassbar ist, bildet sie ein Objekt der *pathologischen Anatomie*. Die Aussichten einer pathologischen Anatomie der Seelenstörungen werden daher in erster Linie durch den Grad bedingt, in welchem die letzteren auf *anatomisch fassbaren* Veränderungen beruhen.

Dabei muss aber noch ein Punkt hervorgehoben werden. Für die Aufdeckung des anatomischen Substrats einer seelischen Erkrankung genügt nicht ein *einzelner* pathologisch-anatomischer Befund. Nur da, wo wir in einer *grösseren Zahl* von Fällen eine constante Beziehung zwischen pathologisch-anatomischen Veränderungen und bestimmten Störungen des Seelenlebens finden, sind wir berechtigt, auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den festgestellten pathologisch-anatomischen Veränderungen und den seelischen Krankheitserscheinungen zu schliessen. Diese Bedingungen werden überall da erfüllt, wo auf Grund einer Identität in den pathologisch-anatomischen Befunden einerseits und andererseits in den Symptomen, der Zeit des Krankheitsbeginns und dem Krankheitsverlauf scharf begrenzte Krankheitsgruppen aufgestellt werden können. Die Einteilung der Erkrankungen in solche Gruppen befriedigt aber auch gleichzeitig am besten das praktische Bedürfnis des Arztes,

a) intra vitam Sitz und Wesen des pathologischen Prozesses diagnosticieren,

b) auf diese Diagnose eine die pathogenen Faktoren bekämpfende sowie die defensiven und regenerativen Tendenzen stärkende Therapie aufbauen und

c) an Einzelfällen gemachte prognostische, therapeutische und prophylaktische Erfahrungen auf die ganze Gruppe übertragen

zu können.

Innerhalb der pathologischen Anatomie haben wir nun seit einigen Jahren immer schärfer eine neue Teilwissenschaft auszusondern uns veranlasst gesehen: die *Pathoarchitektonik*. Dieser Tatsache Rechnung tragend, möchten wir im Folgenden die Aussichten einer pathoarchitektonischen Fassbarkeit und einer sich darauf aufbauenden Klassifikation psychotischer Erkrankungen untersuchen. Unter Beschränkung auf die *cortical* bedingten psychotischen Erkrankungen wollen wir dieses in der Weise tun, dass wir

I) unsere Absonderung der Pathoarchitektonik als eines besonderen Zweiges der pathologisch-anatomischen Forschung begründen,

II) an den Erkrankungen des Striatum und des Pallidum die Leistungsfähigkeit der neuen Teildisziplin demonstrieren und

III) die Bedeutung der Pathoarchitektonik für Seelenstörungen —wenn natürlich auch selbstverständlich unter Benutzung des schon vorhandenen Tatsachenmaterials—vor allem auf Grund einer Analogie mit den Erfahrungen bei Krankheiten des Striatum und des Pallidum erörtern.

I

Die Pathoarchitektonik als ein besonderer Zweig der pathologisch-anatomischen Forschung.

Entsprechend der von O. Vogt gegebenen Definition der normalen Architektonik verstehen wir unter *Pathoarchitektonik* die ein individuelles oder soziales Pathos mit sich bringenden Veränderungen in der Anordnung, der Zahl und der *groben* Form der in unseren Präparaten sichtbaren strukturellen Elemente. Dabei besteht ein Unterschied zwischen der normalen und der pathologischen Architektonik. In der ersteren studieren wir selbst bis heute nur die Nervenzelleiber und die Markfasern *(Cyto-* und *Myeloarchitektonik)*. Die *Fibrilloarchitektonik*, d. h. die Lehre von jenen architektonischen Besonderheiten, welche das mit Hilfe der Ramón y Cajal'schen oder der Bielschowsky'schen Silberreduktionsmethode hergestellte Fibrillenbild aufdeckt, hat bisher zu keiner Vertiefung der Topistik geführt. Und dasselbe gilt für die von Cerletti begründete *Gefässarchitektonik*, die *Vasotectónica* Achúcarro's oder unsere *Vasoarchitektonik* wie für die von Achúcarro begründete *Glioarchitektonik* trotz zahlreicher wichtiger Einzelheiten, die wir insbesondere der Ramón'schen Schule verdanken. In der Pathoarchitektonik berücksichtigen wir dagegen *auch* die *Glia*, das *Bindegewebe*, die *Gefässe* sowie erkennbare *Aufbau-* und *Abbauprodukte*. Im Rahmen der Architektonik tragen wir also jener Erkenntnis Rechnung, zu welcher sich Nissl in seinem Forscherleben allmählich durchgerungen hat: dass nämlich zur Charakterisierung des pathologischen Befundes *alle* Bestandteile de Nervensystems auf krankhafte Veränderungen untersucht werden müssen. Dabei bleibt aber das Wesentliche der architektonischen Forschung erhalten, nämlich die Einstellung der Aufmerksamkeit auf mehr oder weniger grobe Veränderun-

gen des *Gesamt*bildes oder anders ausgedrückt auf *Massen*veränderungen und die Vernachlässigung einer histopathologischen Analyse feinerer Details.

Die Abgrenzung einer solchen Forschungsmethode entspringt einerseits dem unbedingten Bedürfnis nach einer Zerlegung des ganzen Gehirns in *lückenlose Serien* und andererseits den grossen *Schwierigkeiten* in der richtigen *pathologisch-anatomischen* und *patho-physiologischen* Beurteilung von Präparaten des Nervensystems.

Unsere Lokalisationslehre ist noch nicht weit genug vorgeschritten, um bei psychotischen Störungen aus diesen auf den Sitz des Krankheitsprozesses innerhalb des Cortex schliessen zu können. Und dasselbe gilt wobei von der *speciellen* und *generellen Pathoklise*, wobei die erstere die besondere Vulnerabilität gewisser Schichten oder Felder der Hirnrinde bei speciellen Schädigungen und die letztere eine allgemein gesteigerte Neigung bestimmter Laminae oder Areae zu erkranken betrifft. Die Aufdekkung der im Einzelfall vorhandenen pathologischen Prozesse erfordert deshalb heute ausnahmslos die Anfertigung *lückenloser Schnittserien*. Diese ermöglichen allein die Aufdeckung sämtlicher in ihnen zu erkennenden pathologischen Veränderungen und damit in dem Maasse, wie derartige Veränderungen dieUrsache der zu erklärenden Krankheitserscheinungen darstellen, die restlose Aufdeckung des anatomischen Substrats der Krankheitsphänomene. Für diese *erste Etappe* der Erforschung der pathologischen Anatomie der Psychosen kommen deshalb *nur Schnittserien* für alle diejenigen Forscher in Betracht, welche nicht in erster Linie histopathologischen Problemen nachgehen, sondern eine *Uebersicht* über die erkennba ren Veränderungen haben wollen.

Bisher haben wir als Schnittserien die gechromte Celloïdin- und die ungechromte Paraffin-Serie verwandt. Die erstere gibt bei Anwendung der Weigert-Pal'schen Markscheidenfärbung das beste myeloarchitektonische Bild und deckt bei Benutzung der Gieson-Färbung durch Aufhellungen schon sehr circumskripte Untergänge der plasmatischen Grundsubstanz, des sogenannten Nissl-Graus, auf. Wir haben dafür an anderem Orte [1] hinreichende bildliche Belege gegeben. Bei der Paraffinserie haben wir bisher vornehmlich die Nissl-Färbung angewandt. Diese lässt architektonische Veränderungen der Ganglienzelleiber, der Glia, des Bindege-

[1] C. und O. Vogt: «Zur Lehre der Erkrankungen des striären Systems.» *Journal f. Psychol. u. Neurol.*, Bd. 25. Erg. H. 3. Taf. 66, 69,71 und 75.

webes, der Gefässe sowie ein Auftreten oder Fehlen gewisser Aufbau- und Abbau-Produkte erkennen. Sie gestattet ferner auch über diese architektonischen Veränderungen hinaus die Feststellung einiger feineren histologischen Details. Die Heidenhain'sche Eisenhämatoxylinfärbung ermöglicht ferner an Paraffinschnitten eine Färbung wenigstens der *groben* Markfasern.

Es muss gewiss bei der grossen Bedeutung, welche wir den Schnittserien gegenwärtig und noch für längere Zeit einräumen, eine *Vervollkommnung der Schnittserientechnik* nach zweierlei Richtung als dringendes Bedürfnis empfunden werden. Es ist einmal die Herstellung vollkommener Bilder der verschiedenen Unterformen der Architektonik in einer und derselben Serie anzustreben. Und dann muss die Serie die Anwendung möglichst vieler histologischer Specialmethoden gestatten. Darauf abzielende technische Bemühungen sind in unserem Institut im Gange. Aber vorläufig müssen wir uns—da wir unter keinen Umständen auf Schnittserien verzichten können—auf diejenigen Einblicke beschränken, welche uns die gechromte und die mit der Nissl-Färbung behandelte Paraffinserie gewährt. Und diese sind eben vornehmlich architektonischer Natur.

Aber auch mit Rücksicht auf die *Schwierigkeiten* in der richtigen *pathologisch-anatomischen* und *patho-physiologischen* Beurteilung von Präparaten des Nervensystems ziehen wir überall da, wo die pathologischen Veränderungen sich bereits architektonisch äussern, die Pathoarchitektonik der Pathohistologie vor.

1) tun wir dieses deswegen, weil die Erkennung und sichere Abgrenzung der relativ groben pathoarchitektonischen Prozesse gegenüber:

a) den noch keine krankhaften Phänomene zeigenden individuellen Abweichungen,

b) den zu keinen Krankheitserscheinungen führenden Involutionsvorgängen sowie,

c) den prämortalen und kadaverösen Veränderungen

unendlich viel leichter ist, als die der viel feineren histopathologischen.

Wie wichtig aber die Berücksichtigung dieser Momente ist, beweisen unzählige unglückliche Veröffentlichungen auf dem Gebiete der Pathologie des Nervensystems. Wir wollen nur eine aus der jüngsten Zeit hervorheben. K. Dresel und F. H. Lewy behaupten in vier Fällen von Diabetes mellitus eine Markfa serabnahme im Dorsalabschnitt des mittleren Teils

des Pallidum externum gefunden zu haben. Sie halten sich auf Grund dieser Feststellung und der später zu kritisierenden Auffindung gewisser Zelldegenerationen sowie pathologisch starker Abbauprodukte in dieser Gegend und dem anstos senden Gebiet des Aussenteils des Pallidum internum für berechtigt, eine «pallaeo-striäre» Form des Diabetes aufzustellen. Wie C. Vogt schon 1911 angegeben und abgebildet hat, ist aber die betreffende Stelle des Pallidum beim Menschen schon normalerweise besonders faserarm. Auf der anderen Seite hat aber eine ganze Anzahl schwerer Erkrankungen des Pallidum, welche von anderen Autoren oder von uns untersucht wurden, niemals Glykosurie gezeigt. Wir schliessen aus dieser Tatsache, dass Dresel und Lewy einen normalen Faserbefund für einen pathologischen erklärt haben.

2) bevorzugen wir die Pathoarchitektonik auch deswegen, weil wir mit viel grösserer Sicherheit architektonische Abweichungen als Ursache von Krankheitsphänomenen ansprechen können, als feinere histologische Veränderungen. Einer pathologisch-anatomischen Veränderung im Nervensystem:

a) ihr Alter,

b) ihren primären, sekundären oder accidentellen Charakter und

c) den Grad der durch sie bedingten Funktionsstörung

anzusehen, ist sehr viel schwieriger, als es manche Autoren sich vorgestellt haben.

a) In Bezug auf die Zeit, die eine pathologische Veränderung zu ihrer Entwickelung gebraucht, haben unsere Rindenreizungen gezeigt, dass corticale Verödungsherde mit einer vollständigen Autolyse der Ganglienzellen in ein paar Stunden entstehen können. Es steht dieser Befund ganz im Gegensatz zu den bisherigen Anschauungen aller Forscher. Welchem Fehler würde man anheim fallen, wenn man in einem menschlichen Gehirn solche Verödungsherde fände und dieselben dann —wie es bisher wohl von Seiten jedes Untersuchers geschehen sein würde—bei schon einige Zeit bestehenden seelischen Störungen mit diesen in Zusammenhang brächte!

b) Bezüglich der Unterscheidung zwischen

α) *primären*, d. h. die fraglichen Krankheitsphänomene bedingenden,

β) *sekundären* oder Folgerscheinungen der betreffenden Erkrankung darstellenden und

γ) anderweitig verursachten, also als *Nebenbefunde* anzusehenden pathologisch-anatomischen Veränderungen

wollen wir nur noch einmal auf Dresel's und Lewy's «pallaeo-striären» Diabetes zurückkommen. Die beiden Autoren stützen ihre Lehre — wie wir schon oben andeuteten — auch darauf, dass sie im Pallidum Zelldegenerationen und Abbauprodukte in pathologischer Menge gefunden hätten. Wir wiesen nun schon oben darauf hin, dass schwerste Pallidumerkrankungen der verschiedensten Art und des ungleichsten Tempos zu keiner Zuckerausscheidung führen. Wir können daher in den von Dresel und Lewy angegebenen Befunden unter keinen Umständen die primäre Ursache des Diabetes, sondern höchstens eine Folgeerscheinung, vielleicht aber auch nur eine anderweitig bedingte Veränderung erblicken.

c) Was endlich die symptomatische Folgewirkung festgestellter pathologisch-anatomischer Veränderungen anbetrifft, so sei nur auf die vielen unglücklichen Versuche hingewiesen, feine Zellveränderungen als Ursache der morbiden Phänomene anzusprechen, während der Untergang von Markfasern — welchen das myeloarchitektonische Bild erkennen lässt — in viel sicherer Weise die Funktionsunfähigkeit bestimmter Neurone aufdeckt. Wir wissen, dass uns eine sekundäre Degeneration in der Peripherie der Pyramidenbahn die Funktionsunfähigkeit Betz'scher Riesenzellen enthüllt, an welchen die feinere Histologie keine Veränderungen erkennen kann. Und andererseits haben schon 1898 Goldscheider und Flatau schwere histopathologische Zellveränderungen beschrieben, welche die Funktionstähigkeit der betreffenden Neurone nicht aufhoben. Goldscheider und Flatau haben bei ihren experimentellen Veränderungen der Ganglienzellen die Incongruenz zwischen dem Grad der sichtbaren Veränderung und demjenigen der Funktionsstörung immer wieder betont. Und wir könnten diese Feststellungen durch zahlreiche später gemachte Befunde stützen.

3) besteht vielfach eine engere Beziehung zwischen der pathoarchitektonischen Veränderung und der Symptomatologie als zwischen dieser und gewissen histologischen Einzelheiten. Wir werden darauf unter II zurückkommen.

Wir bedauern dabei gewiss, dass die Anwendung der Schnittserien und die Concentration auf die Pathoarchitektonik nicht gleichzeitig diejenigen genetischen Einblicke gewähren, welche unter günstigen Umstän-

den aus einzelnen Blöcken hergestellte histopathologische Präparate zu geben vermögen. Aber vom Standpunkte unserer ganzen Forschungsrichtung ist die Pathogenese erst das Ziel einer *zweiten* Etappe. Ungünstiger stände es dagegen mit der Pathoarchitektonik, wenn sie gewisse morphologische Substrate klinischer Symptome nicht aufdeckte, während die Histopathologie dieses täte. Wir sind in dieser Hinsicht verhältnismässig optimistisch. Wir glauben, dass die Pathoarchitektonik in viel weiterem Maasse pathologische Veränderungen bei seelischen Erkrankungen zeigen wird, als man es bisher angenommen hat. Es wird die Aufgabe der beiden folgenden Abschnitte sein, diese unsere Ansicht zu begründen.

Wie wir schon in der Einleitung andeuteten, stützt sich dabei unsere Auffassung über die Leistungsfähigkeit der Pathoarchitektonik in erster Linie nicht auf das Studium von Psychosen [1], sondern auf eine Erforschung der Erkrankungen des Striatum und Pallidum. Wir wenden uns nunmehr diesen zu.

II

Pathoarchitektonische Befunde am Striatum und Pallidum.

A

Zum Verständnis der Symptomatologie der einzelnen pathoarchitektonischen Veränderungen dürfte es angezeigt sein, zuvor die Funktion des Striatum und des Pallidum kurz zu resumieren, wie wir sie aus der Gesamtheit der Krankheitsbilder und aus den bisher mit mehr oder weniger Sicherheit festgestellten Faserverbindungen abgeleitet haben. Wir sind uns dabei durchaus bewusst, dass unsere Anschauungen über die Physiologie des Striatum und des Pallidum, sowie über die Syndrome bei ihrer Erkrankung durch neue Befunde wichtige Modifikationen erfahren

[1] Zusatz bei der Korrektur: Im Verlauf inzwischen erfolgter Studien haben wir auch die grosse Bedeutung der Pathoarchitektonik für die Aufdeckung des anatomischen Substrats der Psychosen erkannt. Gehen doch in dieser Richtung schon heute unsere betreffenden Feststellungen selbst über die in den beiden oben zitierten Arbeiten «Erkrankungen der Grosshirnrinde, etc.» und «De las alteraciones arquitectónicas causales, etc.» gemachten hinaus!

können. Dagegen müssen wir betonen, dass uns keine Veröffentlichung bisher bekannt geworden ist, welche uns veranlasst, die aus unserer 1920 erschienenen Arbeit hierher übernommenen Anschauungen zu ändern. Insbesondere möchten wir dabei hervorheben, dass wir jedes Wort jener Kritik für verfehlt halten, welche F. H. Lewy jüngst an unseren Lehren geübt hat [1].

Pallidum und Striatum erhalten ihre ganzen Anregungen aus dem Thalamus. Dabei reguliert und verfeinert das Striatum die Funktion des Pallidum. Die Funktion beider Grisea betrifft unsere primären Automatismen: d. h. niedere motorische Aeusserungen, denen—soweit unsere Erinnerung bis in unsere Kindheit hinabreicht—niemals Zielvorstellungen voran gegangen sind. In der ontogenetischen Entwickelung werden diese primären Automatismen teilweise in unsere Willkürbewegungen aufgenommen. Dabei steht die ganze Willkürmuskulatur zum Striatum und Pallidum in Beziehung: und zwar ganz oral die der Sprache, dann die der Mimik, darauf die der Arme, dann die des Rumpfes und ganz caudal die der Beine. Auch die Augenbewegungen sowie die Funktion der Harnblase und der Defäkation sind in diesen Zentren vertreten, ohne dass wir heute ihre genaue Lokalisation angeben können.

Erkrankungen des Striatum führen zu C. Vogt's *Syndrom des Striatum*. Dasselbe ist charakterisiert:

1) durch striäre Akinesen,

2) durch den Ausfall einzelner Componenten der Willkürbewegungen,

3) durch Hyperkinesen infolge Enthemmung des Pallidum und

4) durch das Fehlen anderer nervöser Störungen.

1) Die striären Akinesen äussern sich in der Armut des Mienenspiels, der Mitbewegungen, der Positionsänderungen, der Orientierungsbewegungen, der Schutz- und Abwehrreflexe und ferner vielleicht in einer gewissen Asthenie und einer gewissen Hypotonie der im einzelnen Fall betroffenen Muskeln.

2) Der Ausfall einzelner Componenten der Willkürbewegungen

[1] Eine weitgehende Stütze unserer Anschauungen sehen wir in der nach Abschluss des hier wiedergegebenen Manuskripts fertiggestellten Arbeit Bielschowswky's: «Weitere Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie des striären Systems.» *Journal f. Psychol. u. Neurol.*, Bd. 27.

kommt in einer allgemeinen Verlangsamung derselben zum Ausdruck und führt speciell zu Pseudobulbärerscheinungen und Brachybasie.

3) Hyperkinesen, welche durch periphere Reize und vor allem seelische Vorgänge gemütlicher Natur hervorgerufen oder gesteigert werden, zeigen sich teilweise in—vielfach willkürlich für den Augenblick unterdrückbaren—unwillkürlichen Bewegungen. Dahin gehören choreatische Zuckungen, eine eventuell nur als Pseudobabinski auftretende Athetose, Spasmus mobilis, Tremor, grösstenteils auf gesteigerten Ausdrucksbewegungen beruhende Mitbewegungen, Zwangslachen und Zwangsweinen. Auf anderen Hyperkinesen beruhen länger dauernde hypertonische Zustände, die aber wohl bei reinen Striatumerkrankungen niemals *dauernder* Natur sind, in specifischer Form besondere Muskelgruppen bevorzugen oder Agonisten und Antagonisten gleichmässig befallen und eine gewisse Abnahme der Muskelkraft oder Bewegungsverlangsamungen veranlassen.

4) Entsprechend dem Fehlen anderer nervöser Symptome beobachtet man beim reinen Striatumsyndrom keine Intelligenzstörung, keine Aufhebung der Bauch- und Cremasterreflexe, keinen echten Babinski, keine Steigerung der Sehnenreflexe und keine Asynergie oder Ataxie.

Leichte Erkrankungen des *Pallidum* zeigen ein ähnliches Bild. Jede schwerere führt aber zum *Pallidumsyndrom*, d. h. zu einer dauernden schweren Versteifung, welche auf der Enthemmung subpallidärer Zentren beruht. Da es Pallidumerkrankungen gibt, die mit einer leichten Veränderung beginnen, und da ferner pathologische Prozesse vorkommen, die vom Striatum allmählich auf das Pallidum übergreifen, haben wir öfter einen allmählichen Uebergang des Striatumsyndroms zum Pallidumsyndrom, während das Umgekehrte naturgemäss nicht vorkommt, weil die ganze Projektionsfaserung des Striatum im Pallidum endigt und somit eine Aufhebung der Pallidumfunktion selbstverständlich eine des Striatum einschliesst.

B

Wir wollen nunmehr zur Darstellung der pathoarchitektonischen Befunde C. Vogt's übergehen.

Die folgende Tabelle bringt eine Uebersicht über dieselben mit ihrer jedesmaligen Symptomatologie sowie aus der Literatur diejenigen, wel-

che uns genügend geklärt scheinen. Die letzteren sind durch eckige [ ] Klammern charakterisiert. Unberücksichtigt sind dagegen die Pseudosklerose, Jakob's spastische Pseudosklerose und einzelne pathoarchitektonisch nicht hinreichend untersuchte Fälle anderer Autoren.

Übersicht über die pathoarchitektonischen Veränderungen des Striatum und des Pallidum.

Pathoarchitektonische Befunde:	*Klinische Symptome:*
1. Status marmoratus des Striatum	Angeborene regressive Starre ohne echte Lähmungen mit mehr oder weniger starker Athetose
2. Stationärer Status fibrosus des Striatum	
a) als Teilerscheinung des Bielschowskyschen Typus der cerebralen Atrophie	Athetose
b) als Folge einer nachbarlichen Encephalitis des älteren Gehirns	Symptome cachiert
3. Progressiver Status fibrosus des Striatum	
a) ohne anschliessende schwerere Erkrankung des Pallidum und ihm nachgeordneter Grisea	Progressive bilaterale Chorea
α) als isolierte Erkrankung	Isolierte Chorea
β) verbunden mit einer diffusen Nervenzellnekrose im übrigen Gehirn, speciell in der IV. Rindenschicht	Huntingtonsche Chorea
γ) als Teilescheinung der progressiven Paralyse	Chorea mit anderen Symtomen der progressiven Paralyse
[*b)* mit anschliessender schwerer Erkrankung des Pallidum etc.]	[Zunächst Chorea, später Versteifung]
4. Status dysmyelinisatus	Progressive, zur Versteifung führende Athetose
5. Progressive Totalnekrose	
a) im Striatum beginnend, mit Lebercirrhose	Zum Pallidumsyndrom führendes Striatumsyndrom in der Form von: *α)* Thomallaschem Torsionsspasmus oder [*β)* Wilsonscher Krankheit]
b) im Pallidum beginned	Progressive dauernde Versteifung
α) Kohlenoxyd- und [*β)* andere Vergiftungen]	
6. Status subinflammatorius (Encephalitis)	
a) Encephalitis unbekannter Ursache im Striatum (Westphals Fall Johann Reichardt)	Progressives Striatumsyndrom

[*b*) Encephalitis epidemica]	[Striatum-oder Pallidumsyndrom]
[*c*) Syndehamsche Chorea; vornehmlich Erkrankung des Striatum]	[Chorea]
7. Status desintegrationis	
a) ohne schwere Demenz	Motilitätsstörungen der Paralysis agitans
α) Diffuse Atrophie	
β) Status cribratus et praecribratus	
γ) Status lacunaris	
δ) Status paradysmyelinisatus	
b) mit schwerer Demenz	Schwere Versteifung
8. Fälle von groben vaskulärem Herderkrankungen	
a) im Striatum des Eswachsenen	Halbseitige Chorea
[*b*) mit anderen Lokalisationen]	[Andere Symptome]
[9. Fälle von Tumoren]	[Verschiedene Symptomatologie]

Diese tabellarische Uebersicht haben wir nun noch durch folgende Feststellungen zu ergänzen.

1) In keinem einzigen Falle, in welchem die Krankengeschichte das Striatum- oder das Pallidumsyndrom zeigte, hat C. Vogt eine pathoarchitektonische Veränderung im Striatum resp. Pallidum vermisst. Und dabei handelt es sich doch zum Teil um Krankheiten, welche noch bis vor kurzem von hervorragenden Autoren als «funktionelle» bezeichnet wurden. Wir ziehen deshalb aus dieser Feststellung den Schluss, dass man noch wesentlich mehr pathoarchitektonische Veränderungen im Gehirn als Ursache bisher ihrem anatomischen Substrat nach unbekannter Krankheiten aufdecken wird und denken dabei speciell auch an Psychosen.

2) Die von C. Vogt aufgefundenen verschiedenen pathoarchitektonischen Veränderungen des Striatum und des Pallidum sind gegeneinander fast durchgängig scharf abgegrenzt. Derartige scharfe Guppenbildungen sind also nicht etwa eine Eigentümlichkeit der Pathohistologie, wenn diese auch noch zu Untergruppen mit für die Therapie ausserst wichtigen genetischen Eigenheiten führen kann und auch führen wird.

3) Den meisten von C. Vogt unterschiedenen pathoarchitektonischen Status entspricht ein so specifisches Krankheitsbild, dass fast immer der jedesmalige Status bereits intra vitam diagnosticiert werden kann. Wir haben in unserer letzten Striatumarbeit eine Reihe von Beispielen dafür gegeben. Es sei dabei noch mitgeteilt, dass wir dank der grossen Liebenswürdigkeit Anton's uns seitdem auch davon haben überzeugen können,

dass entsprechend unserer Annahme in seinem berühmten Falle Cassian H. tatsächlich ein Status marmoratus vorlag. Dieses Zugeordnetsein eines besonderen klinischen Bildes zu den einzelnen architektonischen Status hat seinen Grund darin, dass sie durch Parenchymausfälle charakterisiert sind, welche sich nach der Form (diffuser oder herdförmiger Ausfall), der Art der topischen Progression sowie dem zeitlichen Beginn und Verlauf von einander unterscheiden. Das gilt nicht im gleichen Maasse von den differenten *pathohistologischen* Prozessen, soweit diese nicht einfach eine Ergänzung der pathoarchitektonischen Befunde darstellen. Der für den Status fibrosus progressivus charakteristiche Parenchymausfall bewirkt z. B. die gleiche progressive bilaterale Chorea, mag er nun von einem Entzündungsprozess (paralytischer progressiver Status fibrosus) begleitet sein oder nicht (isolierter progressiver Status fibrosus und Huntington'sche Krankheit).

Sollte sich also die Hoffnung als richtig erweisen, dass man auch für andere, bisher als funktionell angesprochene Gehirnerkrankungen pathoarchitektonische Substrate aufdecken wird, so folgt aus 2 und 3, dass damit gleichzeitig die Aussicht auf eine bisher unerreicht scharfe, wie wissenschaftliche Gruppierung der betreffenden Krankheitsbilder gegeben ist.

4) Trotz des räumlichen Aneinanderliegens von Striatum und Pallidum treten fast alle pathoarchitektonischen Status dieser beiden Grisea primär nur in *einem* derselben auf. Eine gleichzeitige Erkrankung beider, wie sie häufig beim Status desintegrationis vorkommt, gehört bei den anderen Gruppen zu den Seltenheiten oder fehlt vollständig, wenn wir von sekundären Degenerationsprozessen absehen. Dieses hat seinen Grund in einer ungleichen Vulnerabilität der beiden Grisea für differente Noxen oder — anders ausgedrückt — in einer jedem der beiden Grisea eigentümlichen *speciellen Pathoklyse*. Dabei sind Erkrankungen des Striatum entschieden viel häufiger als solche des Pallidum: das Striatum ist durch eine *generelle Pathoklise* ausgezeichnet [1].

5) Aus den Befunden C. Vogt's geht endlich hervor, dass die Zahl der pathoarchitektonischen Veränderunger eine unerwartet begrenzte ist

[1] An anderer Stelle werden wir zeigen, dass derartige specielle oder generelle Pathoklisen auch sonst in Nervensystem sehr verbreitet sind. Wir werden dabei gleichzeitig begründen, warum wir in ihnen hauptsächlich nur eine—allerdings für die Pathologie äusserst wichtige—Teilerscheinung des ungleichen Physiko-Chemismus der einzelnen nervösen Abschnitte sehen und dementsprechend

und dementsprechend ein identischer pathoarchitektonischer Status als Reaktion auf durchaus *ungleiche* Schädigungen in Erscheinung tritt. So hat C. Vogt im striären System nur *eine stärkere* Missbildung, den Status marmoratus, gefunden. Ferner kann der progressive Status fibrosus des Striatum durch ganz differente pathogene Faktoren entstehen. Wir werden auf die Bedeutung dieser Tatsache später zurückkommen. Wir möchten jetzt nur noch darauf hinweisen, dass Spielmeyer bei genuiner Epilepsie, bei dem Status symptomatischer Epilepsieen, bei der Paralyse, beim Typhus, beim Fleckfieber und bei der Malaria: also bei ätiologisch sehr verschiedenen Krankheiten eine identische Veränderung der Purkinje'schen Zellen, nämlich einen Untergang ihrer Dendriten unter Bildung von Gliastrauchwerk durch Ersatzwucherung von Neuroglia gefunden hat. Es kommt also eine identische pathologisch-anatomische Reaktion auf ungleiche Noxen im Zentralnervensystem auch ausserhalb des striären Systems vor.

III

Pathoarchitektonik und psychotische Störungen.

A) *Pathoarchitektonische Befunde am Cortex cerebri bei Psychosen.*

Eine pathoarchitektonische Durchforschung von Gehirnen Geistesgestörter mit Hilfe von Schnittserien ist noch nicht unternommen worden, wenn wir von einzelnen Fällen längst als organisch bedingt erkannter Erkrankungen—wie z. B. der progressiven Paralyse, schwerer Formen von angeborenem Schwachsinn, etc.—absehen. Und doch zeigen schon die ersten Stichproben an einzelnen herausgeschnittenen Blöcken positive Resultate.

1) haben Kölpin, Brodmann, Schröder und wir stets eine typische architektonische Veränderung der Hirnrinde bei der Huntington'schen Chorea gefunden. Und dabei spricht einer der von uns untersuchten

ihre Erklärung durch Verschiedenheiten in den Ernährungsbedingungen oder der Widerstandskraft gegen mechanische Schädigungen ganz und durch solche in dem Grade der Abnutzung sowie im phylogenetischen oder ontogenetischen Alter meist ablehnen. (Anmerkung bei der Korrektur: Es ist dieses inzwischen in C. und O. Vogt, Erkrankungen der Grosshirnrinde, etc., erfolgt.

Fälle (Thomalla's Fall Paul B.) dafür, dass die für die Huntington'sche Chorea charakteristische Rindenerkrankung nicht nur eine Demenz, sondern bei *akutem* Verlauf zunächst das Zustandsbild eines «Delirium acutum» und später das eines «katatonischen Stupors» bedingen kann. Wir sprechen hier also einen pathoarchitektonischen Befund als Substrat für psychotische Zustände ausserhalb der Demenz an.

2) haben wir in einigen Schnitten, welche uns Bielschowsky von einem seiner Fälle von spät infantiler amaurotischer Idiotie zur Verfügung gestellt hat, neben dem ubiquitären, auch schon im Nisslbild erkennbaren Schaffer'schen Zelldegenerationsprozess noch andersartige architektonische Veränderungen bestimmter Schichten gefunden. Im Präfrontalgebiet waren die Ganglienzellen der *III* durch Gliakerne ersetzt. Dasselbe galt vom Occipitalpol ausserhalb der Area striata. Ebenso fand sich eine «Pseudokörnerschicht» in der Gegend der embryonalen *III* der Area gigantopyramidalis. In der Area striata waren neben einem derartigen Ersatz der nervösen «Körner» durch gliöse in *IVb* und *IVc* ein fast vollständiger Schwund der kleinen Nervenzellen von *IVa ohne* Ersatz durch Gliakerne und streckenweise ein starker Ersatz der Ganglienzellen von *VI, VII* und teilweise von *V* durch Gliakerne zu konstatieren.

3) In Creutzfeldt's Fall Bertha E. handelt es sich um die Schwester von zwei Schwachsinnigen. Sie selbst hatte von jeher eine gewisse Debilität gezeigt und ging im Anfang der zwanziger Jahre nach einer schubweise in den letzten Jahren aufgetretenen Erkrankung im Status epilepticus zu Grunde. Die Erkrankung der letzten Jahre zeigte neben somatischen Symptomen eine «Amentia» mit zunehmender Demenz. In Gehirn fanden sich ausschliesslich schon architektonisch fassbare Veränderungen. Diese letzteren bestanden

a) aus einer in den letzten Lebensjahren aufgetretenen Zellnekrose, welche

α) zu Verödungsherden geführt hatte, von welchen wenigstens die grösseren ausnahmslos ihren Beginn in der *III.* Schicht nahmen und

β) in der Form einer diffus verbreiteten Erkrankung auftrat, die wohl bei längerer Dauer ebenfalls zu Verödungsherden geführt hätte, sowie

b) aus mehr oder weniger schweren Hypoplasieen einzelner Rindenschichten an gewissen Rindenstellen. So zeigten Teile des Stirnhirnpols

eine deutliche Hypoplasie der *III.* Schicht [1] und Abschnitte der Area striata eine beinahe vollständige Aplasie der Körner von *IVa* [2].

Vom Creutzfeldt'schen Fall ist endlich noch hervorzuheben, dass der krankhafte Prozess am stärksten die *Area gigantopyramidalis* befallen hatte.

4) Jakob's Fall Schw. litt an einer progressiven Demenz. Gleichzeitig traten epileptische Anfälle sowie Erregungszustände mit akustischen und visuellen Halluzinationen auf. Die anatomische Untersuchung ergab drei alte encephalitische Herde. Dieselben hatten nicht nur die ganze Rinde zerstört, sondern erstreckten sich auch tief ins Mark. In ihrer nächsten Umgebung fehlten die corticalen Ganglienzellen auch noch vollständig. Daran schloss sich peripherwärts ein Gebiet an, das durch eine bis zum Exitus progressive Zellnekrose charaktersisiert war. Diese betraf bald nur noch die ganze *III*, gewisse Zelltypen in *V*, sowie teilweise die *IV* und schliesslich blos den äussersten Teil von *III*. Ausser diesen grösseren Herdarealen fanden sich «Lichtungen» der *III* an zahlreichen Stellen des Hirnmantels, speciell der Temporalwindungen und des Occipitalhirns mit Ausnahme der *Area striata*. Stärkere Vergrössungen deckten im Cortex cerebri neben diesen pathoarchitektonischen Veränderungen keine besonderen histopathologischen auf.

5) Jakob hat als «spastische Pseudosklerose» vier Fälle beschrieben, die neben somatischen Erscheinungen und zunehmender Demenz andere psychotische Störungen zeigten. Auch hier konnte der Autor nur solche corticalen Parenchymveränderungen aufdecken, welche bereits im architektonischen Bilde erkennbar sind. Dieselben zeigten teils noch einen diffusen Charakter, teils hatten sie bereits zu kleinen Verödungsherden besonders in *III* und *V*, und dabei vor allem innerhalb der *Area gigantopyramidalis* geführt.

[1] Wieweit den späteren Verödungsherden in *III* als endogene Ursache eine Hypoplasie dieser Stellen zu Grunde lag, lässt sich nachträglich nicht mehr entscheiden.

[2] Unsere Darstellung des Befundes im Creutzfeldt'schen Fall deckt sich nicht ganz mit dem vom Autor gegebenen. Speciell bringt unser Kollege, wie auch Jakob, in seinen unter 5) und 6) zitierten Fällen die diffuse Parenchymerkrankung in einen gewissen histopathologischen Gegensatz zu der herdförmigen. Auf Grund der uns von den beiden Autoren in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellten Präparaten sind wir zu der hier vorgetragenen Anschauung gelangt. Es handelt sich dabei um eine Differenz, welche den *grundlegenden wissenschaftlichen* Wert der Veröffentlichungen der beiden Autoren in keiner Weise herabsetzt.

6) Jakob's Fall D. bot klinisch eine «chronische Psychose mit katatonen Zuständen» dar. Die Untersuchung ergab hier im Grosshirn ausser einer Erkrankung des subcorticalen Marks eine diffuse, aber auch schon architektonisch fassbare Zellerkrankung und daneben durch einen stärkeren Grad derselben entstandene, kleinere und grössere Verödungsherde. Die stärkste Verödung fand der Autor in der *Area striata* und hier in allen Rindenschichten. «Recht häufig sind nur die äussersten Rindenschichten in besondere Mitleidenschaft gezogen. An anderen Stellen wieder sind die mittleren intensiver befallen. Die beiden untersten Rindenschichten sind am wenigsten hochgradig herdförmig erkrankt.»

Hiermit sind die «Stichproben» erschöpft, wenigstens soweit wir selbst an unserem eigenen Material und den uns von Bielschowsky, Creutzfeldt und Jakob in liebenswürdigster Weise überlassenen Präparaten uns ein anschauliches Bild von ihnen machen konnten.

Wir gehen nunmehr zu den Schlussfolgerungen über, welche wir aus diesen Stichproben unter Anlehnung an unsere Befunde am Striatum und Pallidum ziehen zu können glauben.

B) *Schlussfolgerungen aus diesen Befunden.*

1) Wir haben in der kleinen Zahl von Stichproben, über welche wir verfügen, *ausnahmslos* anatomische Veränderungen gefunden. Aus heuristischen Prinzipien sprechen wir vorläufig dieselben als das *morphologische Substrat* der beobachteten psychotischen Erscheinungen an. Unter *Substrat* verstehen wir dabei aber vorläufig keine *einheitliche* causale Beziehung zwischen der anatomischen Veränderung und den psychotischen Erscheinungen. Auf der einen Seite lehnen wir zwar nicht nur entsprechend unserer in der Einleitung präcisierten Stellung zum Leib-Seele-Problem die Jung'sche Idee, dass rein psychisch bedingte Erkrankungen sekundär anatomische Veränderungen zur Folge haben könnten, prinzipiell ab. Wir weisen vielmehr auch die mit unserer Grundauffassung von den Beziehungen zwischen materiellen und seelischen Prozessen verträgliche Denkmöglichkeit, dass eine und dieselbe Schädigung—z. B. ein Toxin—durch eine anatomisch nicht fassbare Beeinflussung bestimmter Nervenzellen gewisse psychotische Erscheinungen—etwa Halluzinationen—hervorruft und gleichzeitig die Nekrose anderer Nervenzellen veranlasst, aus heuri-

stischen Gründen vorläufig zurück. Wir werden in dieser Zurückweisung durch unsere Erfahrungen an den Erkrankungen des striären Systems bestärkt. Als C. Vogt 1911 zum ersten Male den Status marmoratus als Ursache der einfachen lähmungsfreien Starre mit athetotischen Bewegungen demonstrierte, hielt sich M. Lewandowsky für berechtigt, den Einwand zu machen, dass die wirkliche Ursache der Erkrankung doch in einer anatomisch heute noch nicht fassbaren Veränderung der Area gigantopyramidalis liegen könne. Die aus heuristischen Gründen erfolgte scharfe Zurückweisung dieses Ideenganges von Seiten C. Vogt's hat sich in der Folgezeit als durchaus berechtigt erwiesen. Auf der anderen Seite sehen wir dagegen mit Sicherheit in den anatomischen Veränderungen die Hauptursache nur für den jedesmaligen psychotischen Defekt. Für andere psychotische Erscheinungen ist es indessen möglich, dass eine anatomisch noch nicht fassbare Parenchymerkrankung dieselben veranlasst und gleichzeitig durch irreparable Störung des Stoffwechselgleichgewichts des Parenchyms zur Ursache der allmählichen Nekrose des letzteren wird. Wenn wir also im Folgenden von einem morphologischen Substrat der psychotischen Erscheinungen sprechen, so verstehen wir darunter eine anatomische Veränderung, die entweder die direkte Hauptursache des psychotischen Phänomens ist oder wenigstens eine Weiterentwickelung eines pathologischen materiellen Prozesses, der in seinem Beginn das psychotische Phänomen veranlasste. Die pathologische Veränderung weist uns also vorläufig zum mindesten auf den Sitz hin, an dem sich der materielle Prozess abgespielt hat, welcher die klinischen Symptome im wesentlichen bedingte.

Von grösster Wichtigkeit ist nun weiter die Tatsache, dass in unseren Stichproben auch stärkere Vergrösserungen *keine anderen* anatomischen Veränderungen erkennen liessen, als die bereits architektonisch fassbaren. Gewiss gewährten die stärkeren Vergrösserungen wichtige Einblicke in Einzelheiten. Aber diese Einblicke gaben keinen Grund zu der Annahme, dass an einzelnen Blöcken durchgeführte histopathologische Specialuntersuchungen zu weiteren *pathophisiologisch* wichtigen Feststellungen geführt hätten. Deshalb erwarten wir, darin noch bestärkt durch unsere Erfahrungen an den Striatum- und Pallidumerkrankungen, von einer sich auf Serienschnitte stützenden Pathoarchitektonik für die nächsten Jahrzehnte eine weitgehende Aufdeckung des anatomischen Substrats wenigstens für Psychosen, welche mit einem Defekt heilten oder progressiv

verliefen. Ja, auf die Gefahr des Widerspruchs hin erklären wir offen, dass wir zur Zeit von einer solchen Pathoarchitektonik mehr erwarten als von einer pathohistologischen Untersuchung einzelner Blöcke. Allerdings muss der Untersucher genügend normal-architektonische Kenntnisse besitzen und sich auf Abweichungen von dieser Norm hinreichend concentrieren.

2) Bei den wenigen vorliegenden Stichproben ist natürlich heute noch nicht die Zeit gekommen, zu prüfen, wie weit in Analogie mit den Feststellungen bei den Krankheiten des Striatum und des Pallidum aufgedeckte pathoarchitektonische Substrate von Psychosen zu scharfen Gruppenbildungen führen. Immerhin sei schon heute auf die schroffen architektonischen Differenzen hingewiesen, welche verschiedene Formen des angeborenen Schwachsinns, die amaurotische Idiotie, die progressive Paralyse, die senile Demenz, die Huntington'sche Chorea, die postencephalitische Nekrobiose der *III.* Schicht in der Bielschowsky'schen Form der Hemiatrophie und in Jakob's Fall Schw., der Jakob'sche Fall D. und Creutzfeldt's Fall darbieten.

3) Nach den Feststellungen am Striatum und Pallidum sind wir zu der Annahme einer fast durchgängig so speciellen Charakterisierung jedes nach Sitz und Wesen besonderen pathoarchitektonischen Prozesses durch das klinische Bild berechtigt, dass wir intra vitam den Ort und die Art der anatomischen Veränderung diagnosticieren können. Aber wir sind heute noch nicht in der Lage diese Deduktion für psychotische Krankheitsbilder empirisch zu beweisen. Sie muss uns aber, nachdem wir einmal in einer Reihe von Psychosen pathoarchitektonische Veränderungen nachgewiesen haben, zur Fortsetzung entsprechender Studien ermuntern. Wird doch eine Klärung der unter 2) und 3) angeschnittenen Fragen darüber zu entscheiden haben, in welchem Maasse schon in naher Zukunft eine wissenschaftliche Klassifikation der Psychosen durchführbar ist!

4) Wollen wir die Tatsache der generellen Pathoklise des Striatum und der speciellen des Pallidum auf die Grosshirnrinde übertragen, so entsteht hier die Frage, wie weit

a) die *architektonischen Rindenfelder* und

b) die *architektonischen Schichten* und *Unterschichten*

durch eine generelle oder specielle Pathoklise ausgezeichnet sind.

a) Was zunächst die *Rindenfelder* anbelangt, so ist im Creutzfeldt'

schen Fall und in Jakob's vier Fällen seiner spastischen Pseudosklerose die *Area gigantopyramidalis* der Hauptsitz der Erkrankung. In Jakob's Fall D. und in Bielschowsky's Fall von amaurotischer Idiotie gilt dieses von der *Area striata*. Umgekehrt hebt sich in Jakob's Fall Schw. die *Area striata* durch ihre *Intaktheit* von der übrigen Hirnrinde ab. Diese Tatsache gewinnt an allgemeiner Bedeutung durch das gleiche Verhalten der *Area striata* bei der Bielschowsky'schen Form der zerebralen Hemiatrophie, welche dem Jakob'schen Fall Schw. pathoarchitektonisch und auch aetiologisch äusserst nahe steht und sich von ihm im wesentlichen wohl nur durch einen früheren Beginn oder ein sofort intensiveres Einsetzen des encephalitischen Prozesses unterscheidet. In diesem Zusammenhang sei endlich noch auf die bekannte Tatsache hingewiesen, dass auch bei der «typischen» progressiven Paralyse die *Area striata* dem Krankheitsprozess *widersteht*, dagegen der *Stirnhirnpol* den Hauptsitz der Erkrankung bildet. Es geht schon aus diesen wenigen Feststellungen hervor, dass auch gegenüber denjenigen Krankheitsprozessen, welche zu Psychosen führen, die verschiedenen Rindenfelder eine ungleiche Pathoklise zeigen. Aber es muss der Zukunft vorbehalten bleiben, diese Lehre im einzelnen auszubauen.

Ob in den angeführten Beispielen auch Fälle einer generellen Pathoklise enthalten sind, gestattet das wenige Material nicht zu entscheiden. Dagegen möchten wir aus der Literatur auf einen solchen Fall gesteigerter Pathoklise eines bestimmten Complexes von Rindenfeldern hinweisen: nämlich des Subiculum und seiner Umgebung. Diese Gegend erkrankt nicht nur—wie es schon seit langer Zeit bekannt ist—bei genuiner und symptomatischer Epilepsie, sondern Nissl und Spielmeyer fanden auch bei ihrem vornehmlich eine Striatumerkrankung zeigenden Fall H. die stärkste Cortexveränderung im Subiculum und Jakob begegnete in einem seiner Fälle von spastischer Pseudosklerose einem ähnlichen Befund. Und dasselbe gilt von einem Bielschowsky'schen Fall von seniler Demenz, wie auch ähnliche Feststellungen schon in der Alzheimer'schen Klinik erhoben worden sind.

b) Von noch grösserem allgemeinen und speciellen Interesse ist aber die Tatsache, dass von den wenigen Stichproben, über die wir verfügen, die überwiegende Zahl eine *generelle Pathoklise* bestimmter *Rindenschichten* erkennen lässt. Es ist das Verdienst Schaffer's, als Erster darauf hingewiesen zu haben, dass die *III.* und *IV.* Rindenschicht eine

generelle Pathoklise zeigen. Diese Ansicht wird durch unsere Stichproben vollständig bestätigt und noch im Einzelnen weiter differenziert. Von allen herangezogenen Krankheitsfällen liess nur Jakob's Fall D. diese generelle Pathoklise vermissen. Bei der Huntington'schen Chorea findet sich eine von Kölpin zuerst beobachtete und von Schröder zuerst richtig gedeutete, vornehmlich durch ihren Neurogliaersatz sich kundgebende Nervenzellnekrose der *IV.* Schicht resp. derjenigen Stelle des sekundär agranulären Gebietes, in welcher wir während der embryonalen Entwikkelung eine *IV* angelegt finden. Ebenso zeigt Bielschowsky's Fall von amaurotischer Idiotie nach unseren Feststellungen ausserhalb der Area striata neben der ubiquitären Schaffer'schen Zelldegeneration ausschliesslich eine specielle Erkrankung der *IV.* Schicht. Einer ganz specialisierten Pathoklise begegnen wir entsprechend den schon gemachten Ausführungen in der Area striata. Hier haben wir in Creutzfeldt's Fall stellenweise eine isolierte, schwere Hypoplasie der Körner von *IVa.* In einer von uns untersuchten Familie von schweren Mikrocephalen (Biel 47-49) war ebenfalls die wesentlichste Rindenveränderung eine vollständige Aplasie von *IVa.* Endlich zeigt in Bielschowsky's Fall von amaurotischer Idiotie *IVa* nicht nur einen Nervenzellausfall, sondern auch keine Vermehrung der Neurogliazellen, so dass sie ganz und gar contrastiert zu *IVc*, deren Veränderung mit derjenigen der *IV* der übrigen Rindenfelder übereinstimmt. Man gewinnt durchaus den Eindruck, dass hier nicht nur *IVa* einen anders gearteten, sondern auch einen früher in Erscheinung getretenen Krankheitsprozess durchgemacht hat. Innerhalb der Area striata zeigt also *IVa* eine ganz specielle Pathoklise. Im Gegensatz zu diesem Befund in der Area striata lässt sowohl die Mikrocephalenfamilie wie auch Creutzfeldt's Fall in anderen Rindenfeldern eine mehr oder weniger ausgeprägte Hypoplasie der *III* erkennen. Es ist ferner diese Schicht, welche in erster Linie eine progressive Nekrobiose in Creutzfeldt's Fall, in Jakob's vier Fällen der spastischen Pseudosklerose, in Jakob's Fall Schw. sowie der Bielschowsky'schen Form der Hemiatrophie aufweist, wobei für alle diese Krankheitsfälle hervorzuheben ist, dass die *III* der Area striata intakt ist. Auch in Schaffer's Fall Joseph Kuruska begann der Krankheitsprozess in der *III.* Rindenschicht. Jakob's Fall D. zeigt wenigstens in gewissen Hirnabschnitten (z. B. in den ventralen Temporalwindungen) eine specielle Erkrankung der *III.* Ausserdem verfügt Bielschowsky über einen Fall juveniler Paralyse, in welchem einzelne Windun-

gen der Präfrontalregion eine pathologische Verschmälerung der *III* zeigen, wobei wir in suspenso lassen möchten, ob es sich hier um eine Hypoplasie oder um eine sekundäre Schrumpfung handelt. Und endlich liegen die schon oben erwähnten Verödungsherde, welche im Anschluss an unsere Rindenreizungen im Cortex durch Autolyse der Ganglienzellen entstehen, entweder ausschliesslich oder wenigstens in ihrer grössten Ausdehnung in *III:* und dieses nicht nur bei den gewöhnlichen Versuchsbedingungen, in welchen die Schädigung zunächst auf die *I* eingewirkt hat, sondern auch in einem aussergewöhnlichen Fall, wo die Noxe vom Mark ausgegangen ist, also zunächst die *VII* getroffen hat.

Auf die Tatsache, dass sich nach unserer Ansicht in der nach der Hirnregion wechselnden Schichtenerkrankung in Jakob's Fall D. eine für bestimmte architektonische Rindenfelder charakteristische *specielle* Pathoklise einzelner ihrer Schichten offenbart und dass wir diese unsere Auffassung durch Befunde an gewissen Idiotengehirnen stützen können, sei hier nur nebenbei hingewiesen. Für unsere heutigen Betrachtungen ist der Nachweis einer *generellen* Pathoklise der Schichten das Wichtige.

5) Wir kommen nunmehr zu dem letzten Befund am Striatum und Pallidum: zu der unerwartet kleinen Zahl der überhaupt beobachteten pathoarchitektonischen Veränderungen und der ihr zu Grunde liegenden identischen pathoarchitektonischen Reaktion auf ungleiche Schädigungen. Wir machten bereits oben darauf aufmerksam, dass das Kleinhirn in Spielmeyer's Gliastrauchwerk dieselbe Erscheinung erkennen lässt. Und wir können jetzt mit Genugtuung feststellen, dass wir trotz unseres geringen Materials schon einige Hinweise dafür haben, dass die den psychotischen Erkrankungen zu Grunde liegenden Cortexveränderungen Analoges zeigen. So führt in allen Fällen der Bielschowsky'schen Form der Hemiatrophie wie in Jakob's Fall Schw. ein postencephalitischer Herd zu einer identischen progressiven Nekrobiose von Ganglienzellen. So veranlassen doch zweifellos nicht identische Aetiologieen in der von uns untersuchten Mikrocephalenfamilie wie in Creutzfeldt's Fall A- oder Hypoplasieen der *IVa* der Area striata.

Sollte bei Cortexerkrankungen, welche sich psychotisch äussern, die unter 4a erwähnte ungleiche Pathoklise der verschiedenen Rindenfelder bei weiterer Forschung sich teilweise auch als eine *generelle* erweisen, sollte ferner die *generelle* Pathoklise bestimmter Rindenschichten als eine

noch weiter verbreitete Erscheinung erkannt werden und sollte endlich die fortschreitende Erkenntnis auch zu der Feststellung relativ weniger Arten pathoarchitektonischer Veränderungen führen, so würden diese Tatsachen von ganz grundlegender Bedeutung für die Aussichten einer pathologischen Anatomie der Psychosen werden. Wenn im Grosshirn die durchschnittlich 10 Schichten und Unterschichten der 200 Rindenfelder in beliebiger Combination und in der verschiedensten Art erkranken könnten, dann wäre eine Klassifikation solcher Erkrankungen aussichtslos. Nur die aus unseren bisherigen Erfahrungen bereits abgeleitete Idee von der Existenz einer äusserst weitgehenden Einschränkung dieser theoretischen Möglichkeiten lässt in uns die Hoffnung wach, auf Grund der pathologischen Anatomie dereinst eine Klassifikation wenigstens aller mit einem Defekt heilenden oder progressiv verlaufenden Psychosen schaffen zu können. Und diese Hoffnung findet einen Widerhall in dem Glauben der meisten Psychiater an die Existenz von Krankheitseinheiten auch auf dem Gebiete der seelischen Erkrankungen. Jedem von klinischer Seite unternommenen Einteilungsversuch liegt doch der Glaube an ein Gelingen zu Grunde! Dieser Glaube kann sich aber auf nichts anderes stützen als darauf, dass die meisten Seelenstörungen auf eine beschränkte Zahl von pathologischen Veränderungen in bestimmten anatomischen Einheiten zurück zu führen sind.

Wir halten uns nach den unter 1) gemachten Ausführungen zu der Hoffnung berechtigt, schon auf dem technisch leichter beschreitbaren Wege der Pathoarchitektonik in den nächsten Jahrzehnten zu weitgehenden Aufdeckungen des anatomischen Substrats psychotischer Erkrankungen zu gelangen. Und wir sehen jetzt, dass wir im Allgemeinen mit einer weiten Verbreitung des im Einzelfall seinem Sitz und seinem Wesen nach aufgedeckten pathologisch-anatomischen Substrats rechnen dürfen. Deshalb glauben wir nicht zu optimistisch zu sein, wenn wir von der Pathoarchitektonik für die nächsten Jahrzehnte eine wesentliche Förderung der Psychiatrie erwarten. Gerade die Aufdeckung des anatomischen Substrats ist aber nach unserer Auffassung nicht nur die unerlässliche Vorbedingung für jene Gruppenbildung, die wir im Interesse einer wissenschaftlichen Psychiatrie anstreben müssen, sondern die auch im Stande sein wird, in unvergleichbar weiterem Maasse als das Studium der groben Herderkrankungen uns Einblicke in die materiellen Grundlagen unseres Denkens, Fühlens und Wollens zu gewähren.

Schluss.

Mit dieser letzten Aussicht möchten wir aber wieder an das Lebenswerk unseres Jubilars anknüpfen. In einer Zeit, wo die in der architektonischen Rindenfelderung zum Ausdruck kommenden grossen topischen Verschiedenheiten der Hirnrinde noch nicht hinreichend bekannt waren, hat bereits Ramón y Cajal mit seinen synaptologischen Studien klassische Einblicke in die intrakortikalen Leitungsbahnen gegeben. Und in jüngster Zeit, wo die inzwischen erfolgte architektonische Rindenfelderung — wie Emil Holmgren es bei Gelegenheit unserer Stockholmer Vorträge mit Recht hervorgehoben hat — zu einer Wiederaufnahme dieser Studien unter Berücksichtigung des speciellen Baus der einzelnen Rindenfelder Veranlassung gibt, sehen wir den unermüdlichen spanischen Forscher wieder als Ersten diese Studien aufnehmen. Möge uns der grosse Meister auch noch als Führer erhalten bleiben, wenn wir daran gehen können, aus den pathoarchitektonischen Veränderungen psychotischer Erkrankungen, d. h. also vorzugsweise aus Schichtenerkrankungen bestimmter Rindenfelder, unter Zugrundelegung der für diese Schichten charakteristischen synaptologischen Verhältnisse eine Pathophysiologie der psychotischen Erscheinungen in ähnlicher Weise in Angriff zu nehmen, wie wir aus den fasersystematischen und den von Ramón aufgedeckten synaptologischen Verhältnissen des Striatum und des Pallidum eine Pathophysiologie der Erkrankungen dieser Organe anzubahnen versucht haben!

Berlin, den 16. Februar 1922.

Resumen.

De la *patohistología* considerada como la doctrina de las finas alteraciones, han separado los autores paulatinamente, como una *patos* individual o social, una *patoarquitectónica* que lleva en sí alteraciones en la disposición, el número y la forma global de los elementos estructurales visibles en sus preparaciones. La *patoarquitectónica*, contrastando con la *patohistología*, permite hacer series de cortes y, por consiguiente, consiente una total comprensión de las alteraciones *patoarquitectónicas*. Estas son, además, fáciles de limitar como tales patohistologías de variaciones individuales normales, así como de variaciones premortales cadavéricas. Lo mismo vale para la determinación de su antigüedad. Finalmente, existe una más estrecha relación entre las alteraciones patoarquitectónicas y la sintomatología, que entre ésta y ciertas particularidades histopatológicas.

En investigaciones anatomopatológicas del *Striatum* y *Pallidum* ya han encontrado siempre los autores alteraciones patoarquitectónicas. Éstas estaban en general visiblemente limitadas entre sí y mostraban también, con una etiología desigual, una uniformidad inesperada.

Las pruebas anatomopatológicas por punturas en las cortezas con psicosis por defecto, mencionadas en el precedente trabajo, han mostrado igualmente por todas partes alteraciones patoarquitectónicas. Corresponden a determinados campos corticales y a determinadas capas de la corteza; y puesto que con diferentes causas enferman las mismas regiones de la corteza y precisamente las mismas capas, los autores encuentran dada con ellas la posibilidad de la clasificación indispensable para la fundación de una psiquiatría científica. El hecho de que las alteraciones anatomopatológicas, en todas las pruebas por punción, pudieran ser consideradas ya como patoarquitectónicas, facilita mucho una clasificación anatomopatológica de las psicosis. Las investigaciones realizadas por los autores posteriormente al precedente trabajo confirman estas presunciones.

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LA ACCIÓN EMOTIVA DE LA ADRENALINA

POR

G. MARAÑÓN

Médico del Hospital General de Madrid.

Efectos fisiológicos de la adrenalina en el hombre.—Numerosos autores han estudiado en estos últimos años la acción de la adrenalina sobre el organismo humano. Bien sea con miras puramente fisiológicas, bien con el intento de lograr reacciones útiles para determinados diagnósticos diferenciales, bien, en fin, con propósitos terapéuticos, la adrenalina ha sido tan empleada por las distintas vías de introducción, que en la actualidad apenas habrá médico que no posea una experiencia considerable de la droga. Sin embargo, el año 1920 (1) pudimos describir una nueva serie de efectos de la adrenalina en el hombre, cuya existencia habíamos ya indicado años atrás (2), a los que dimos el nombre de «reacción emotiva»; los cuales, por desarrollarse en una esfera tan elevada como la afectiva, nos parecieron desde el primer momento del mayor interés para el patólogo y aun para el psicólogo.

En los dos años transcurridos desde entonces hemos estudiado cuidadosamente esta reacción en gran número de sujetos (unos normales y otros—la mayoría—enfermos), logrando adquirir datos esenciales para el conocimiento de la misma, que vamos a resumir en el presente trabajo.

En nuestra nota citada (1) hacíamos la enumeración de los efectos conocidos de la adrenalina en el organismo humano, que nos es preciso repetir y precisar aquí. Son los siguientes:

a) *Efectos locales.*—La piel palidece en torno de la inyección (naturalmente, cuando ésta ha sido intracutánea o intradérmica), afectando la forma de una mancha de tamaño distinto (próximamente del tamaño de un duro) y de forma muy regular, con prolongaciones y entrantes profundos. Esta mancha pálida, casi totalmente blanca, aparece al cabo de un cierto tiempo rodeada de una línea rojiza

que la separa de la piel normal. A veces, como Ascoli y Fagiouli han indicado (3), cuando la inyección se ha hecho intradérmicamente, una mancha azulada ocupa el centro de la mancha blanca. Toda esta mancha, por último, aparece horripilada, es decir, como «carne de gallina», gracias a la erección de los bulbos pilares del vello.

b) *Efectos circulatorios.*—La presión arterial sube en los minutos que siguen a la inyección de 5 a 30 mm. en los casos habituales, a veces mucho más y durante un tiempo que varía según la dosis, el temperamento y las condiciones patológicas del sujeto, etc. A veces la hipertensión no existe, y aun puede ser substituída por un claro descenso de la tensión si la dosis inyectada es muy pequeña.

El número de pulsaciones aumenta (de 10 a 30 pulsaciones por minuto, término medio), yendo seguido este aumento de una disminución, más o menos marcada, cuando la hipertensión ha sido intensa.

En algunos casos se produce arritmia meramente objetiva o acompañada de sensación subjetiva, más o menos desagradable. En los casos en que la contracción cardíaca se hace muy intensa puede apreciarse auscultando un soplo sistólico neto; este hallazgo, no citado por los autores, es bastante frecuente, según mi experiencia. Los vasomotores se contraen, palideciendo visiblemente el sujeto. A veces, una fase de vasodilatación, con enrojecimiento del rostro, sigue a la vasoconstricción primitiva.

c) *Efectos respiratorios.*—Casi siempre hay polipnea, que suele pasar inadvertida si no se cuenta o se registra gráficamente el número de respiraciones. A veces, por el contrario, la respiración se hace lenta, profunda, entrecortada, con sensación subjetiva dispneica. Estos efectos, aunque realmente son muy variables, como apuntan Wearn y Sturgis (4), son de los más constantes, según nuestra experiencia.

d) *Efectos motores.*—Singularmente el temblor, que creo señalamos antes que ningún otro autor (1911) (2) y que ha sido después muy bien estudiado. Este temblor se limita unas veces a las manos y otras se extiende a las piernas y a todo el cuerpo, siendo en ocasiones tan intenso que todo el cuerpo es agitado, transmitiéndose la tremulación a la silla en que está sentado o a la cama en que yace. Si el sujeto tenía previamente temblor (hipertiroidismo, parálisis agitante, alcoholismo, saturnismo), este temblor se acentúa enormemente. Delavierre (5) indica en su tesis que el temblor producido por las grandes emociones se localiza preferentemente en el lado derecho; lo mismo hemos observado nosotros para el temblor adrenalínico..

A veces el temblor invade los músculos maséteros, produciéndose el *castañeteo de dientes.* En algunos casos este fenómeno es el inicial. Puede haber temblor de los párpados.

El *escalofrío* producido por la contracción de los músculos espinales falta también rara vez. Citemos, por último, entre los efectos motores, la midriasis, que se observa casi constantemente.

e) *Efectos secretorios.*—Son menos frecuentes y constantes que los anteriores. Algunas veces ocurre sudoración profusa o limitada, principalmente a la palma

de las manos. Es, según mi experiencia, un fenómeno raro. Otro tanto ocurre con la secreción salival, que, según algunos, aumenta; pero nosotros no sólo no lo hemos comprobado casi nunca, sino que, por el contrario, hemos visto con mayor frecuencia un estado de sequedad de la boca del que espontánea y reiteradamente daban cuenta los enfermos. Estas diferencias se deben, según todas las probabilidades, a diferencias individuales en la inervación de estas glándulas; diferencias que, como Gottlieb afirma (6), habían pasado inadvertidas a los anatómicos, y que las pruebas experimentales con los venenos que afectan al sistema vegetativo nos obligan a admitir. Hace ya muchos años, en efecto, que explorando nosotros (7) en un gran número de individuos, normales y enfermos, el modo de reacción ante la pilocarpina, la atropina y la adrenalina, llamamos la atención sobre estas diferencias individuales de las respuestas de los diversos órganos que debían ser excitados o inhibidos por dichas drogas, y emitíamos entonces la hipótesis de que esas diferencias obedecían probablemente a distintos modos perfectamente individuales y sólo revelables por estas pruebas en la «cantidad de inervación», simpática o autónoma, que cada órgano recibía.

Sobre la secreción lagrimal la adrenalina actúa en bastantes casos excitándola y produciendo, por lo tanto, un lagrimeo más o menos abundante (generalmente poco).

En fin, la secreción renal suele también excitarse y el individuo inyectado orina cantidades moderadamente superiores a la normal. Más llamativa que esta poliuria pura suele ser la *sensación urgente de orinar* sin expulsar cantidad excesiva de líquido, como ya hicimos notar en nuestra primera comunicación (1), fenómeno probablemente de mecanismo esfinterial más que secretorio propiamente dicho.

f) *Efectos metabólicos.*—La adrenalina inyectada determina como fenómeno constante una movilización de los hidratos de carbono que se manifiesta por hiperglucemia y a veces por glucosuria.

La hiperglucemia en general, no investigada sistemáticamente por los autores (por lo mismo que se considera como un fenómeno constante), la hemos encontrado nosotros positiva en la totalidad de los casos en que la hemos examinado (16 casos). En cuanto a la glucosuria, es, a nuestro modo de ver, relativamente rara para la dosis de adrenalina que se inyecta en estas experiencias. Bloch (8) la ha encontrado positiva en el 36 por 100 de sus casos, pero haciendo ingerir al enfermo 150 gramos de glucosa antes de la inyección.

Recientemente, Veil y Reisert (9) han visto que la inyección de adrenalina da lugar, en buen número de sujetos normales, a un aumento de la acidez de la orina y aun a la aparición de acetona. En los diabéticos, la acidez urinaria y la acetonuria preexistentes, se acentúan. En la actualidad, estudiamos con Carrasco y Soler la acción de la adrenalina sobre el metabolismo basal (diciembre, 1922).

g) *Efectos subjetivos.*—La mayoría de los autores no hace gran hincapié en la frecuencia, intensidad y significación de los fenómenos subjetivos que experimentan los sujetos inyectados. Goetsch (10) se refiere solamente a cierta nerviosidad de que se quejan algunos inyectados. Esta misma alusión hacen la mayor parte de

los autores americanos, como Peabody, Sturgis, Tompkirs y Wearn (11), y Sturgis y Wearn (4), añadiendo las sensaciones de astenia, palpitación, vértigo, etc., que a veces acompañan a la nerviosidad. Algún investigador como Bloch (8) llega a afirmar que estos trastornos subjetivos (palidez, vértigos, palpitaciones y temblor) «son relativamente raros». Más explícito es Escudero (12), para el cual «las inyecciones de adrenalina se acompañan de fenómenos generales, tales como temblor de las manos, del cuerpo, palpitaciones, nerviosismo, sensación de malestar, de temor, etc.».

Nosotros indicábamos ya la existencia y la importancia de estos fenómenos subjetivos en nuestra primera nota (2), acentuándola en publicaciones sucesivas (1), (3), (14), (15). Para nosotros, una de las consecuencias más interesante de la inyección de la adrenalina en el hombre, es, en efecto, la aparición de este síndrome subjetivo que se caracteriza por fenómenos circulatorios (palpitación precordial o epigástrica o de latido arterial difuso, sensación de rubor), fenómenos torácicos (sensación de opresión torácica, de nudo en la garganta), fenómenos digestivos (saliveo o sequedad de la boca, náuseas), fenómenos motores (sensación de temblor interno, apreciación subjetiva del temblor de los miembros antes descrito, escalofrío) y fenómenos nerviosos (sensación de nervosismo, de malestar, de astenia).

Por último, a estas manifestaciones subjetivas *se añade en ciertos casos una sensación francamente emotiva, cuyos caracteres queremos puntualizar.*

La reacción emotiva.—Algunos sujetos inyectados con la adrenalina, en efecto, al cabo de un tiempo variable de la inyección, que casi nunca es menor de quince minutos, y a veces bastante más tardío, experimentan los fenómenos emocionales, que se presentan bajo dos aspectos: unas veces *como simple percepción subjetiva de determinados trastornos somáticos que sugieren espontáneamente en el sujeto de experimentación una sensación emotiva indefinida, pero percibida «en frío», sin emoción propiamente dicha; y otras veces como una involuntaria emoción completa, esto es, con los mismos elementos somáticos que en el caso anterior, más la participación psíquica afectiva que complementa aquéllos.*

El primer caso es el más frecuente. El sujeto inyectado se da cuenta de los fenómenos post-adrenalínicos antes descritos: del temblor interno y de los miembros, de la opresión precordial, del escalofrío en el dorso, de la frialdad de las manos y la sequedad de la boca, de la palpitación cordial, de las lágrimas que fluyen de los párpados; y como estos fenó-

menos coinciden con el cuadro completo de la sintomatología vegetativa de la emoción (la que podemos llamar «emoción vegetativa»), su percepción sugiere la sensación de «estar emocionado», producida, como hemos dicho, en frío; esto es, sin superponerse el elemento psíquico de la emoción, la «emoción psíquica». Y así, el individuo inyectado, bien espontáneamente, bien al ser interrogado, expresa su situación psíquica con frases como las siguientes, recogidas en nuestras historias clínicas, que trasladamos literalmente por ser más expresivas que toda otra descripción:

«Siento como si tuviera miedo», «como si esperase una gran alegría», «como un sobresalto interno», «como si estuviera emocionado», «como si fuese a llorar sin saber por qué», «como si tuviera un gran susto; pero estoy tranquilo», «como si me fuesen a hacer algo».

Se ve, pues, en estos ejemplos que el sujeto disocia claramente la percepción de los fenómenos periféricos de la emoción vegetativa y la emoción psíquica propiamente dicha, que falta por completo y permite darse cuenta del síndrome vegetativo serenamente, sin emoción verdadera. Luego insistiremos sobre la importancia de este fenómeno para el estudio experimental del acto emotivo.

Recordemos antes de continuar que en el único caso de la literatura en el que—y de un modo absolutamente incidental—se hace referencia a esta reacción emotiva post-adrenalínica, la enferma inyectada se expresa con palabras enteramente idénticas a las de nuestros enfermos. Se trata de una mujer a la que Cawadias (16) inyecta un miligramo de adrenalina para explorar el tono del sistema nervioso simpático; a los pocos minutos aparece una sintomatología compleja, que la enferma—que había sido encarcelada durante un período de agitación política—expresa diciendo: «siento como el día en que me llevaron a la cárcel».

En el segundo grupo de casos aparece la que podemos llamar *reacción de segundo grado;* esto es: el sujeto inyectado, no sólo percibe las modificaciones somáticas vegetativas de la emoción, sino que gradual o bruscamente siente su espíritu invadido por el flujo emocional; «la emoción psíquica» se superpone a la «emoción vegetativa», y es presa de un estado afectivo completo, generalmente del tipo de la congoja, con abundante llanto, sollozos y suspiros. Es lo frecuente que en este momento un «motivo psíquico» de carácter triste aparezca y se superponga a la emoción; es decir, que el hombre o la mujer en estudio recuerda entonces a las personas queridas ausentes o muertas u otros penosos pormenores de la

vida. Otras veces este motivo psíquico no aparece, y el sujeto declara que llora y se acongoja, que está triste, pero «que no sabe por qué».

Este *segundo grado* descrito de la emoción adrenalínica es desde luego menos frecuente que el primero, y aparece, en unos casos, espontáneamente; en otros es menester producirlo sugiriendo un recuerdo de suficiente energía afectiva, pero que sin embargo no hubiera bastado en estado normal para provocar emoción alguna. Por ejemplo, en varios de nuestros enfermos les preguntábamos, antes de la inyección, por sus hijos ausentes o por sus padres muertos, contestando serenamente a la evocación del recuerdo. Y esta misma evocación unos minutos después, durante la conmoción adrenalínica, es suficiente para desencadenar la emoción. Esa conmoción adrenalínica coloca, pues, al sujeto en una situación de «inminencia afectiva», como la de los enfermos de reblandecimiento cerebral, y, del mismo modo que éstos, la emoción surge unas veces sin razón intelectual, agregándose ésta después o no, en tanto que otras veces es esa razón intelectual la que hace brotar el movimiento emotivo.

Frecuencia y estados patológicos en que se presenta la reacción.—La reacción emotiva adrenalínica no se presenta, como hemos dicho, en todos los sujetos inyectados, sino sólo en un cierto número de ellos. No podemos precisar en cuántos por ciento. Las estadísticas no tienen en este caso valor, pues el que la experiencia resulte positiva o negativa depende de multitud de circunstancias inherentes al estado previo del sujeto y a la dosis inyectada, circunstancias que escapan al molde rígido de los números. Así, pues, ninguna conclusión puede deducirse de nuestros datos, que arrojan 31 reacciones positivas entre 130 casos inyectados (23 por 100). Estos casos eran en su mayoría enfermos de trastornos del sistema nervioso vegetativo y de las glándulas de secreción interna.

Nuestros casos positivos han recaído en gran parte en enfermos con hipertiroidismo. Es indudable que la inestabilidad emocional propia de estos enfermos constituye una circunstancia predisponente importante. La prueba es que *la reacción negativa puede convertirse en positiva tratando previamente al sujeto rebelde por la tiroidina, como puede verse en los ejemplos siguientes:*

Observación XXI.—Un muchacho de diez y nueve años afecto de enfermedad de Reklinghausen, con insuficiencia tiroidea endémica (procede de un país cretínico). La inyección de un miligramo de adrenalina determina: *a)*, la aparición de una

mancha blanca y horripilada poco acentuada; *b)*, permaneciendo invariable el pulso, el ritmo respiratorio y la tensión arterial; ligera palidez; *c)*, sensación subjetiva nula y ausencia completa de emotividad. Reacción, por lo tanto, claramente negativa.

Durante un mes es sometido el enfermo a la ingestión de 60 gotas diarias de tiroidina. Nueva inyección de un miligramo de adrenalina, que determina: *a)*, intensa reacción dérmica que alcanza su máximo a los ocho minutos, persistiendo durante cuarenta y cinco minutos; *b)*, aumento del número de pulsaciones, desde 100 a 132 por minuto, aumento de 16 a 21 respiraciones por minuto, aumento de 9 a 9,6 de la tensión arterial máxima; *c)*, sensación subjetiva intensa de temblor y de «una cosa que le sube desde el estómago, como cuando se espera una gran alegria». Es decir, reacción claramente positiva.

Observación XI.—Mujer de veinticinco años, con tendencia progresiva a la obesidad. La inyección de $^3/_4$ de miligramo de adrenalina produce: *a)*, reacción cutánea de mediana intensidad; *b)*, ligero aumento de pulsaciones (72 a 78 por minuto) y de respiraciones (15 a 17), tensión arterial invariable (3 máxima y 7 mínima a 13 máxima, 7 mínima), ligero temblor de las manos y de los párpados; *c)*, ligera sensación de temblor sin la menor emoción. Resumen: reacción negativa.

Durante tres meses es sometida a un plan de adelgazamiento puramente dietético, al que ella añade por propia iniciativa una cantidad considerable de tiroidina; cuando volvemos a verla presenta el síndrome del hipertiroidismo terapéutico típico (adelgazamiento, temblor, taquicardia, palpitaciones, inquietud motora, etcétera). La inyección de $^3/_4$ de miligramo de adrenalina en estas nuevas circunscias produce: *a)*, intensa e instantánea reacción cutánea; *b)*, el número de pulsaciones sube desde 100 a 110 a los cuatro minutos, disminuyendo luego a 88 a los seis minutos y a 72 a los veinte minutos, para recobrar después el tipo normal. El número de respiraciones aumenta en los primeros cinco minutos desde 16 al minuto a 19 al minuto, disminuyendo, desde los diez minutos en adelante, hasta 14 y 12 por minuto, con suspiros profundos y entrecortados. La tensión arterial sube desde 13 máxima, 8 mínima a 17 máxima, 9 mínima a los tres minutos, descendiendo a 15 máxima, 8 mínima a los diez minutos, en cuya cifra se mantiene hasta veinte minutos después; hay palidez, gran aumento del temblor, soplo sistólico; *c)*, sensación de gran temblor, inquietud y angustia indefinible, «como si estuviese muy emocionada». Resumen: reacción muy positiva.

Si la dosis de tiroidina es pequeña, la reacción no cambia sin embargo. Ejemplo:

Observación CI.—Señora de cuarenta y dos años. Mixedema típico. Inyección de $^3/_4$ de miligramo de adrenalina: *a)*, reacción local muy atenuada; *b)*, reacciones circulatoria, respiratoria y motora muy discretas; *c)*, reacción emotiva nula.

Durante cuatro días toma seis comprimidos de 0,5 gramos cada día de tiroidina. Nueva inyección de $^3/_4$ de miligramo de adrenalina. Las reacciones, tanto local como generales, son aún menos claras que antes; la emotividad, nula.

Es de advertir que esta misma «reactivación» del organismo para la reacción emotiva a la adrenalina que acabamos de describir ha sido también descrita para las reacciones local y general por Ascoli y Fagiouli (3), Wearn y Sturgis (4), Bloch (8) y Escudero (12).

Contraprueba de esta influencia de la actividad tiroidea del sujeto en el éxito de la reacción emotiva es que de ocho casos de mixedema en los que hemos verificado la prueba, en los ocho ha sido absolutamente negativa. Entre estos ocho casos había dos particularmente interesantes, pues en ambos había un estado de emotividad habitual y, sin embargo, la reacción adrenalínica fué negativa; dato que sugiere varias consideraciones e hipótesis que no es éste el lugar de exponer.

En uno *(observación LII)* se trataba de un hombre de treinta y cinco años que había padecido una enfermedad de Basedow muy intensa, con enorme emotividad. Fué operado de extirpación del simpático izquierdo y de tiroidectomía tan completa, que, poco después, le vemos con un síndrome de mixedema post-operatorio muy acentuado, pero conservando la gran emotividad de su fase hipertiroidea: llora por cualquier motivo, y habla de suicidarse porque no puede soportar su pusilanimidad, que le inutiliza para la vida militar. A pesar de ello, la inyección de un miligramo de adrenalina, que produce una reacción cutánea positiva moderada y reacciones generales positivas, no da lugar al menor síndrome emotivo.

El otro caso *(Observación LXI)* es una mujer de cincuenta años con mixedema típico e intenso, pero con gran emotividad, tal vez ligada a un estado de esclerosis arterial prematuro, revelable por la hipertensión (19-10). La inyección de un miligramo de adrenalina produce una ligera reacción cutánea, cambios apenas perceptibles de la circulación y respiración, y ligera sensación de temblor y astenia; ningún efecto emotivo.

En otra enferma que tuvo mixedema en su juventud, actualmente curada y con un estado de neurosis intenso sobrevenible con el climaterio, la reacción emotiva fué también nula.

Parece, pues, indudable que la hiperfunción tiroidea favorece la aparición de los fenómenos emotivos post-adrenalínicos, y que, por lo tanto, la hipofunción tiroidea los entorpece o impide. Sin embargo, hay muchos casos de hipertiroidismo típico en los que la reacción emotiva es negativa, y a su vez muchos sujetos no hipertiroideos que la presentan positiva, por lo que no puede asegurársele un valor diagnóstico en este sentido, como tampoco lo tiene la reacción local ni los fenómenos generales, como

pretendía Goetsch (10), según han demostrado Wearn y Sturgis (4), y sus colaboradores (11), Escudero (12), Bloch (8), nosotros (1), etc.

¿Con qué otros estados patológicos, además del hipertiroidismo, puede relacionarse la reacción emotiva? Según nuestra experiencia, *es muy frecuentemente positiva en los estados psicopáticos transitorios con gran inestabilidad afectiva que se suelen presentar en las mujeres climatéricas* (14 reacciones positivas entre 27 casos examinados). Como en otro lugar hemos demostrado (13), en estos estados de afectividad involucional suele jugar un papel importante el hipertiroidismo, de suerte que estos casos podrían, en realidad, añadirse a los del grupo anterior. Sin embargo, en ciertas de dichas mujeres no había hipertiroidismo verdadero, ni ante una exploración clínica cuidadosa, ni ante la determinación del metabolismo basal, que era negativa. Así, pues, la facilidad para la reacción no parece siempre ligada al factor tiroideo, sino a otras condiciones patológicas propias de estos estados que no podemos analizar aquí. Desde luego, esta condición no es la insuficiencia ovárica, en la que se piensa inmediatamente, pues en siete casos de *insuficiencia ovárica no climatérica, juvenil, la reacción fué siempre negativa*, aun en dos de ellos en los que, por haber reacción hipertiroidea en uno y un estado claramente histérico en el otro, podía esperarse *a priori* una reacción positiva.

En dichos estados de inestabilidad afectiva climatérica suele haber paralelamente inestabilidad de la tensión arterial con tendencia a la hipertensión. Gran número de autores, y nosotros con ellos, suponen que ese estado circulatorio pueda depender de una hiperfunción suprarrenal que el estudio clínico de esta edad y los datos experimentales anatomopatológicos comprueban (13). Se comprende bien teóricamente que en tales individuos con función suprarrenal exagerada, la adrenalina había de ser más eficaz que en los de función suprarrenal normal o hiponormal. Sin embargo, en nuestra serie de casos hay cuatro enfermos de Addison, es decir, de insuficiencia suprarrenal grave y crónica, en los que, con arreglo a los datos anteriormente expuestos, debían darse las reacciones de mínima intensidad, y no sólo no ocurrió así, sino que en todos las reacciones post-adrenalínicas fueron intensamente positivas, incluso, desde luego, las emotivas. He aquí uno como ejemplo:

Observación XCI.—Muchacha de veintiún años, con enfermedad de Addison típica. Inyección de $^1/_2$ miligramo de adrenalina: *a)*, intensa y rápida reacción local: *b)*, el número de pulsaciones aumenta desde 104 al minuto hasta un máximo

de 116 (a los doce minutos); el número de respiraciones aumenta de 20 al minuto a 26, y luego se hace entrecortada y profunda; la tensión arterial sube desde 13 máxima-8 mínima a 16 máxima-8 mínima (a los quince minutos). Palidez, gran temblor de manos, necesidad de orinar; *c)*, siente «un temblor interno como si estuviese asustada». Le preguntamos por su hermana, muerta hace dos años, cuya enfermedad y fallecimiento nos había contado serenamente antes de la inyección, y ahora la sola evocación del recuerdo le produce una intensa crisis de llanto con abundantes lágrimas y sollozos profundos que le duran cuatro minutos.

Coincide con este resultado *la frecuencia con que la reacción se presenta positiva en los casos de convalecencia de enfermedades infecciosas graves*. Bloch (8), Escudero (12) y otros han anotado también la intensidad de las reacciones cutánea y general en esta clase de individuos, en los que puede suponerse, por lo menos en algunos casos, una disminución de la función suprarrenal, más o menos agotada en la lucha anti-infecciosa. Singularmente con uno de nuestros convalecientes de fiebre tifoidea, en el que creímos poder diagnosticar un síndrome típico de insuficiencia suprarrenal post-infecciosa (diagnóstico que, por otra parte, hacemos muy raramente), la inyección de $^1/_2$ miligramo de adrenalina, que esperábamos fuera seguida de efectos discretos, le produjo una perturbación local, general y afectiva tan turbulenta que llegamos en algún momento a temer por la vida del paciente. Podría explicarse este resultado paradójico suponiendo que un sistema suprarrenal agotado es, por el hecho mismo de su agotamiento, más inestable que uno normal, del mismo modo que, como nosotros hemos comprobado con una cierta frecuencia, a veces, los enfermos hipotiroideos reaccionan ante dosis pequeñas de tiroidina con una turbulencia que no se observa casi nunca en los individuos de función tiroidea normal. Pero esta interpretación tal vez peque de demasiado sutil.

Otro grupo interesante de casos es el de los que presentaban *neurosis de tipo afectivo sin síntomas clínicos de trastornos endocrinos*. De los cinco casos de este género examinados, en cuatro la reacción fué francamente positiva.

Sierra, en un interesante trabajo (17), del que luego nos ocuparemos más extensamente, declara haber encontrado con frecuencia la reacción positiva en los *melancólicos esenciales*, en los *maníacos depresivos* (en el período melancólico sobre todo), y en ciertos *dementes precoces* de forma catatónica.

Parece, pues, que la reacción emotiva post-adrenalínica se presenta principalmente en aquellos casos en los que el *índice de emotividad del sujeto es elevado*, sin prejuzgar ahora la relación que ese índice emotivo elevado pueda tener con determinados estados funcionales endocrinos. En efecto, prescindiendo del diagnóstico clínico de cada enfermo, el hecho es que de nuestros 31 casos positivos, en 18 (73 por 100) el índice emotivo anterior era anormalmente alto: era gente enormemente emocionable, y en 11 casos (46 por 100) ese índice era normal o bajo.

Todavía más que esta estadística refuerza el argumento precedente el siguiente hecho: en individuos normales, la reacción es siempre negativa, como hemos podido comprobar en nuestros testigos; *pero si un individuo normal es presa de un estado de excitación afectiva suficientemente intenso, la reacción se hace con frecuencia positiva.* Nosotros hemos podido confirmar este dato inyectando a sujetos normales desde el punto de vista neuroendocrino, pero afectos de lesiones quirúrgicas en los momentos que preceden a la operación, en plena excitación emotiva por el temor del acto quirúrgico. Pero es sobre todo significativa a este respecto la experiencia de los dentistas.

Los dentistas y también los cirujanos, en cierto género de operaciones, emplean con frecuencia como anestésico la novocaína o cocaína asociadas a la adrenalina. Ahora bien: cuando los enfermos llegan al acto operatorio muy excitados por el dolor y el insomnio, por el temor al sufrimiento, es frecuente que se produzcan en ellos accidentes de orden general, caracterizados principalmente por «taquicardia, palidez de la cara, carne de gallina, temblor, inquietud, sensación de angustia, llanto, etcétera» (18), que, a pesar de su sintomatología aparatosa, aparentemente grave, suelen pasar rápidamente.

Estos accidentes, atribuídos antes a diversas causas, *puede asegurarse que son simplemente reacciones emotivas post-adrenalínicas*, como hace ya tiempo expuse (13) y otros autores han confirmado, luego Valderrama Chornet (citado por Landete), Landete (18). Según este último, en los enfermos que llegan a la pequeña operación muy excitados, bastan dosis mínimas de adrenalina muy inferiores a las que empleamos nosotros para la determinación de la reacción, para que los efectos emocionales aparezcan.

En resumen: *la emoción post-adrenalínica aparece de preferencia en los sujetos con índice emocional alto, y este índice emocional parece ligado en*

gran número de casos, aunque no siempre, al hipertiroidismo, pudiendo incluso ser producido artificialmente por un tratamiento previo con substancia tiroidea en suficiente cantidad.

Influencia del sexo y de la edad.—Según Sierra, la reacción emotiva se presenta con mucha más frecuencia en las mujeres (33 por 100) que en los hombres (10 por 100). Nuestra estadística no tendría valor absoluto en este sentido por la índole de nuestro material de observación. Hemos operado sobre un número mucho mayor de mujeres que de hombres (105 mujeres y 25 hombres); sin embargo, de las 31 reacciones positivas, 28 han sido en mujeres (26 por 100) y sólo tres en hombres (12 por 100).

Respecto a la edad, tampoco podemos dar datos fijos, pues el efecto puro de esta circunstancia resulta enmascarado por los estados patológicos de los enfermos, y así vemos, por ejemplo, que los mixedematosos que suelen dar reacción negativa son casi siempre personas de más de cuarenta años. De todos modos, en general, las reacciones emotivas más intensas se dan hacia la edad de los cuarenta años.

Ambos datos coinciden con el hecho general de que la emotividad es en globo más inestable en el sexo femenino que en el masculino, y más en la edad de tránsito (cuarenta a cincuenta años) que en las demás de la vida (13) (21).

Relación entre los fenómenos emotivos y los otros fenómenos post-adrenalínicos.—En diferentes pasajes de las páginas anteriores hemos establecido comparaciones entre la intensidad de la reacción emotiva y los otros fenómenos locales o generales que provoca esta substancia al ser inyectada en el organismo humano. Debemos ahora aclarar que *esa relación no es siempre de paralelismo absoluto*, es decir, que en muchos casos se observa una intensa reacción local y general, y, en cambio, una reacción emotiva discreta o nula; e inversamente una reacción emotiva muy fuerte puede darse en sujetos con reacciones locales y generales moderadas (nunca empero negativas). Ejemplo:

Observación III.—Enferma de veinticinco años. Con enfermedad de Basedow típica, pero sin adelgazamiento, antes bien, con aumento lento de peso. Metabolismo basal = + 15 por 100. La inyección de $^3/_4$ de miligramo de adrenalina produce: *a)*, una reacción local intensa y típica; *b)*, fuerte aumento del temblor

basedowiano, aumento del número de pulsaciones desde 88 al minuto a 108 (a los doce minutos de la inyección), con arritmia, palpitación y sensación de latido carotídeo y epigástrico, palidez; la tensión arterial sube desde 14 máxima-7 mínima a 16,5 máxima-8 mínima (a los catorce minutos); *c)*, reacción emotiva nula.

Es decir, reacción local y general intensa y reacción emotiva nula. En el caso siguiente, por el contrario, la reacción emotiva fué intensísima, y los demás fenómenos post-adrenalínicos, discretos.

Observación XVI.—Señora de treinta y nueve años, con una neurosis afectiva desde la muerte de una hija ocurrida dos años antes. Nada hipertiroideo. La inyección de $^3/_4$ de miligramo de adrenalina le produce: *a)*, una reacción local apenas perceptible; *b)*, reacciones generales discretamente marcadas: la tensión sube desde 14 a 15 máxima, quedando invariable (9) la mínima; las pulsaciones aumentan de 88 a 94; la respiración invariable, hasta el momento emocional; ligero temblor en las manos; *c)*, reacción intensa de angustia, evocación espontánea de la hija muerta—de la que nos había hablado varias veces serenamente—e instantáneamente emoción profunda de tristeza, con abundantes lágrimas, sollozos, etc.

La misma disociación hemos observado a su vez entre los fenómenos locales y los generales; esto es, entre la mancha blanca y horripilada y los trastornos circulatorios, sudores, etc. Es más: muchas veces nos parece que hay una cierta contraposición entre lo local y lo general, observándose pocos cambios en la presión arterial, en el temblor, etc., cuando la mancha local ha sido muy precoz, y viceversa. Las cosas ocurren como si la adrenalina agotase su eficacia en uno de los sectores fenomenológicos, quedando inactiva para los demás.

Podemos anotar, sin embargo, que de todos los fenómenos recogidos en nuestros protocolos los que más concordancia han mostrado han sido los emotivos y la tensión arterial: en general (siempre con excepciones), las reacciones emotivas más netas se han dado en los individuos en los que la tensión arterial subía más de 10 a 20 o más milímetros, y las menos fuertes y las negativas en los casos con poca subida de la tensión, con tensión invariable o con hipotensión, lo cual ocurre no raramente.

El cuadro siguiente, en el que figuran 23 de nuestras observaciones con los tipos más característicos de variaciones de tensión, es en este sentido bien significativo:

Observaciones	Variación máxima de la tensión arterial después de la inyección [1]	Reacción emotiva	Observaciones	Variación máxima de la tensión arterial después de la inyección [1]	Reacción emotiva
III	+ 50 mm.	+ + +	LXXXV	+ 10	+
X	+ 40 —	—	XC	+ 10	+
XI	+ 30 —	+ + +	XCVII	+ 10	+
XXI	+ 30 —	+	CII	+ 10	+
XXIX	+ 20 —	+ + +	CV	+ 0,5	—
XXXIX	+ 20 —	+ +	CXI	+ 0,5	—
XL	+ 20 —	+ +	CXIX	+ 0	—
XLII	+ 20 —	—	CXXI	+ 0	+
XLIX	+ 14 —	—	CXXII	— 10	+
LVIII	+ 10 —	+ + +	CXXIX	— 15	—
LXXIII	+ 10 —	+ +	CXXX	— 20	—

Desarrollo de la reacción.—El desarrollo de la reacción emotiva es muy variable. Hemos dicho que generalmente aparece hacia los quince minutos de realizada la inyección. Pero otras veces es muy rápida, manifestándose a los cuatro o cinco minutos, y otras, en cambio, muy tardía, pudiendo aparecer cuando las demás manifestaciones post-adrenalínicas declinan, cuando ya se daba por terminada la prueba, como nos ocurrió en algunas de nuestras observaciones y en las comunicadas por otros prácticos (Torre Blanco). Probablemente dependerá esto de la rapidez con que la droga se absorba. Por esto, tal vez, cuando la inyección se hace muy superficialmente y la absorción es lenta, la reacción local es intensa y los fenómenos generales (incluso los emotivos) son moderados; en cambio, si la inyección se hace algo más profunda, la absorción es más rápida, y por ello la reacción local menos marcada y los fenómenos generales (circulatorios, emotivos) más acentuados. Sería en esta dirección interesante determinar con exactitud las diferencias de los distintos fenómenos post-adrenalínicos, según la vía de introducción intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa y aun la intrarrectal, explorada recientemente por Hoskins (19), que por conducir rápidamente la droga al sistema de la vena cava, remedaría con la mayor precisión la secreción espontánea desde las glándulas suprarrenales.

La duración de los fenómenos emotivos es siempre muy breve; en general no sobrepasa los dos o tres minutos.

[1] Exponemos sólo las cifras de la tensión máxima, pues la mínima varía muy poco después de la inyección de adrenalina.

Dosis.—La dosis que hemos empleado para provocar la reacción ha sido de $^1/_2$, $^3/_4$ ó 1 miligramo de la adrenalina de la solución al 1 por 1.000. Claro es que se trata de una dosis arbitraria. Pero no creemos prudente inyectar más de un miligramo en el adulto, y aun esa dosis es excesiva cuando se trata de personas predispuestas (hipertiroidismo, climaterio, convalecencia, etc.), por lo que frecuentemente empleamos la dosis de $^1/_2$ y $^3/_4$ de miligramo. Por estas razones, no hemos determinado el dato, desde luego interesante, de si una reacción negativa con una dosis determinada se puede hacer positiva aumentando la dosis; *a priori*, nos hace creer que las cosas no deben ocurrir así el hecho de que en los sujetos predispuestos las reacciones se logran con dosis de $^1/_2$ miligramo de adrenalina, y aun con mucho menos, como indica Landete (18).

Mecanismo de los fenómenos emotivos post-adrenalínicos.—El mecanismo de los fenómenos emotivos post-adrenalínicos parece indudable, según los puntos de vista recientes sobre la fisiología de la emoción. La adrenalina inyectada determina una excitación difusa del sistema nervioso vegetativo en su porción simpática. Ahora bien: los fenómenos viscerales a que da lugar esa excitación simpática terapéutica son, en gran parte, los mismos que acaecen durante las emociones espontáneas. Y el individuo, al percibirlos, los acusa como una emoción, ya fríamente, sin participar su espíritu en la conmoción afectiva (primer grado de la reacción), ya con emoción auténtica y completa (segundo grado de la reacción). Estos conceptos requieren alguna ampliación.

La identidad de los fenómenos vegetativos post-adrenalínicos que hemos descrito y de los fenómenos vegetativos de la emoción es bien patente. Basta recorrer la descripción que al principio hemos hecho de dichos fenómenos, para que salte a la vista que son una repetición de los trastornos viscerales de la emoción, trastornos que, como nosotros hemos demostrado, son comunes a toda emoción, sea del orden que sea (15). Más patente aún aparecerá esta identidad si cotejamos la enumeración de los «reflejos emotivos» tomada de la descripción de cualquier psicólogo—elijamos, por ser muy reciente, la de Achille-Delmas y Boll (20)—con la enumeración de nuestros fenómenos post-adrenalínicos.

Reflejos emotivos según D. B.	Fenómenos viscerales post-adrenalínicos.
Gritos y quejidos, gemidos.	
Suspiros.	Suspiros.
Sollozos.	Sollozos.
	Polipnea.
Temblor.	Temblor.
Escalofrío.	Escalofrío.
Sobresaltos.	
Náuseas.	Náuseas.
Espasmos esofágicos y faríngeos.	Espasmos viscerales
Espasmos intestinal y vesical.	Espasmo vesical.
Lágrimas.	Lágrimas.
Salivación.	Salivación.
Sudor.	Sudor.
Poliuria.	Poliuria.
Diarrea.	
Enrojecimiento.	Enrojecimiento.
Palidez.	Palidez.
Palpitaciones.	Palpitaciones.
	Taquicardia.
	Hipertensión.
	Hiperglucemia.
	Glucosuria.

La correspondencia es tan absoluta, que los elementos de nuestra serie que no figuran en la de los psicólogos es por omisión indebida de éstos, pues son asimismo auténticos fenómenos emocionales.

Siendo tan perfecta esta identidad, se comprende que al percibir el sujeto el síndrome post-adrenalínico, cuando éste es suficientemente intenso, lo relacione espontáneamente con el complejo visceral de la emoción, y lo exprese así, como antes hemos visto, conservando, sin embargo, su propio equilibrio afectivo.

Esta disociación entre el elemento vegetativo y el psíquico de la emoción realizada experimentalmente por el propio sujeto de observación tiene importancia incalculable para el planteamiento del problema del mecanismo afectivo, como hicimos resaltar en nuestra Conferencia del Ateneo de Madrid (diciembre 1920, no publicada) sobre este tema y en las de Salamanca (21) y Valencia (15) del mismo año, y como Sierra ha confirmado en estudios recientes (17), realizados con toda prolijidad y exactitud. No podemos entrar aquí en comentarios psicológicos; pero sí haremos notar que esta percepción y esta conciencia «en frío» de los fenómenos vegetativos de la emoción que acaece en el primer grado de nuestra reacción echa por tierra en modo definitivo los puntos de vista de James y Lange —¡a pesar de todo tan fecundos!—, para los que, como es sabido, la emoción psíquica era una consecuencia de la percepción por el cerebro de es-

tos fenómenos vegetativos periféricos que caracterizan a la conmoción afectiva. He aquí, en nuestros inyectados, innumerables ejemplos de individuos que perciben dichos síntomas periféricos, que tienen la conciencia plena de los mismos y los expresan con las frases de admirable exactitud antes citadas, y *que, sin embargo, no se emocionan.*

Pero hay, es cierto, otro grupo de individuos (segundo grado de la reacción) en los que secundariamente a la percepción de los trastornos periféricos aparece la emoción psíquica. Estos casos darían la razón a la hipótesis de James y Lange, y serían su comprobación experimental absoluta si no existiese el grupo del primer grado, mucho más numeroso, que definitivamente la desautorizan. En el segundo grupo, en efecto, la emoción psíquica es secundaria a la vegetativa o periférica; pero esto ocurre menos veces: sólo cuando la predisposición emotiva del sujeto es muy grande. Podemos, pues, considerar este mecanismo inverso o «centrípeto», como dice Sierra (17) (empleando una frase que al mismo tiempo que él nosotros (15) (21) elegíamos), como un mecanismo de excepción, y no el habitual, como James y Lange suponían.

El habitual es el «centrífugo», el que parte de la emoción central o psíquica, añadiéndose después la periférica o vegetativa.

Esta posibilidad de engendrar la emoción periférica por el modo inverso o centrípeto, gracias a la inyección de adrenalina, no hace, por otra parte, más que confirmar hechos de observación vulgar, que inducían a suponerlo así, y que los partidarios de las teorías periféricas de la emoción recogen y comentan en su provecho. Tales son, por ejemplo, los siguientes que enumera Baudin (22): 1.° La simulación de la emoción vegetativa puede llegar a producir la emoción psíquica correspondiente, como acontece a ciertos actores. 2.° Para dominar una emoción se dominan sus efectos vegetativos, como ocurre en el que vence el miedo cantando y andando con paso firme y la cabeza en extensión. 3.° El agotamiento de la reacción periférica agota a su vez a la emoción psíquica: la cólera se calma con la violencia motora; la tristeza, con el llanto y el recogimiento; etc.

Pero, repetimos, se trata siempre, en todos estos casos, de mecanismos excepcionales, inversos a los de la emoción normal.

Claro es que en la hipótesis de James y Lange había una parte de verdad, y por ello (aparte del mérito de haber trasplantado el problema de la emoción desde el terreno de la psicología pura al de la fisiología) ha

sido tan fecunda. Y es que, en efecto, el sujeto no tiene *la conciencia de estar emocionado* mientras *no tenga la conciencia de la emoción vegetativa*, que nuestra reacción post-adrenalínica contribuye tanto a aislar y a aclarar. Pero esta conciencia de la emoción vegetativa es la fase final de un circuito cuya primera parte se desarrolla del centro a la periferia. Podemos, en suma, esquematizar el proceso fisiológico de la emoción en estos términos: 1.° Elemento psíquico (sensación, idea, recuerdo) inicial. 2.° Producción de la emoción periférica o vegetativa. 3.° Conciencia de esta emoción periférica por el cerebro. 4.° Emoción auténtica al superponerse esta conciencia de lo vegetativo con el elemento psíquico primitivo.

Si voluntariamente (actores, etc.) o químicamente (adrenalina) provocamos primero la emoción vegetativa, el cerebro la percibe, pero no se emociona (primer grado de nuestra reacción) porque le falta el encaje con el elemento psíquico; ahora bien, si el sujeto es anormalmente emotivo, podemos nosotros provocar la aparición de ese elemento psíquico, por ejemplo, con un recuerdo triste (como hacemos nosotros con inyectados o como hacen algunos autores para ayudar a su emoción) (15), o bien surge él solo por el estímulo centrípeto de la emoción vegetativa, y logrado el «encaje» se completa la emoción.

A muchas más consideraciones teóricas se prestan los hechos que hemos enumerado. Pero creo que, por lo menos, el esquema precedente puede aceptarse como exacto. La aplicación de este método de estudio a los laboratorios de Psicología experimental, como ha hecho ya Sierra, puede dar lugar a conclusiones fecundas.

Significación biológica de la reacción emotiva.—Muy pocas palabras queremos añadir sobre otro aspecto que surge a nuestra crítica: la significación fisiológica de la reacción emotiva expuesta. Deliberadamente renunciamos a extendernos aquí sobre este punto que nos llevaría al debate de la participación de las reacciones glandulares en el mecanismo de la emoción normal, y aun al de la significación de la adrenalina en la fisiología y en la patología de los organismos superiores, asunto al que los estudios de Gley y sus discípulos han dado tanta actualidad.

Repetiremos, sin embargo, una profesión del criterio que repetidamente hemos hecho en estos últimos años al tomar posiciones en los distintos temas de controversia de la Endocrinología, y es que nos parece

que es prescindir de la más elemental filosofía biológica el considerar como puros resultados farmacológicos los efectos específicos que producen en el organismo, al ser inyectados por el experimentador o por el clínico, los distintos productos extraídos de las glándulas de secreción interna. Si el extracto ovárico congestiona la matriz y favorece la producción del flujo menstrual, ¿cómo no pensar que fisiológicamente elabora ese órgano un producto regulador de la función catamenial? Si la adrenalina encontrada en la cápsulas suprarrenales actúa de modo tan constante, exquisito y específico sobre la circulación, ¿cómo no creer que habitualmente producen dichas glándulas la adrenalina necesaria para contribuir con otros factores bien conocidos al equilibrio del mecanismo circulatorio? Y si esta misma adrenalina inyectada en dosis, a veces pequeñísimas, desencadena la fenomenología vegetativa, exacta, típica, completa de la emoción, ¿cómo substraer al espíritu la sugestión de que una secreción brusca de adrenalina como la que nosotros realizamos con la inyección, contribuye a producir los difusos y prolijos síntomas periféricos afectivos?

No citemos los demás argumentos experimentales en pro de este modo de pensar, sostenidos principalmente por Cannon (23), a la verdad con un talento muy superior al de todos sus adversarios. Pero haremos sólo constar *que ninguna otra droga de las que el farmacólogo o el fisiólogo manejan posee la virtud emocional de la adrenalina.* Es cierto que otras substancias químicas son capaces de producir estados afectivos diversos, como ocurre con el cloral, el cloroformo, la quinina, el peróxido de hidrógeno, el alcohol, etc. Pero obsérvense estas dos diferencias fundamentales con lo que llevamos dicho de la adrenalina: 1.° Como Sierra (17) observa, estas otras drogas sólo tocan a la esfera afectiva cuando se administran a dosis tóxicas incompatibles con el equilibrio fisiológico del organismo. 2.° En todos ellos la emoción proviene de una afectación excitante primitiva de los centros nerviosos, es decir, de todas las funciones de éstos, tanto las afectivas como las puramente ideatorias, pero no la excitación emotiva aislada de la adrenalina.

Pero admítase o no la significación fisiológica de los fenómenos emotivos post-adrenalínicos, en este trabajo hemos querido sólo precisar las condiciones en que se presenta y hacer resaltar su importancia para el estudio experimental de la vida afectiva.

Septiembre, 1922.

Bibliografía.

(1) Marañón: «La reacción emotiva a la adrenalina.» *La Med. Ibera*, XII, agosto 1922.

(2) — «Observaciones sobre la acción de la adrenalina en el hombre.» *Boletín de la Sociedad Española de Biología*, junio 1920.

(3) Ascoli e Fagiouli: «Saggi farmacodinamici sottoepidermici.» *Reale Accademia dei Lincei*, XXVIII, giug. 1919.

(4) Wearn and Sturgis: «Studies on epinephrin.» *Archives of Internal Medicine*, XLII, sep. 1919.

(5) Delavierre: «Les réactions émotives.» *Thèse de Paris*, 1920.

(6) H. H. Meyer and Gottlieb: «Die experimentelle Pharmakologie», 4 Aui, 1920.

(7) Marañón: «El sistema nervioso de la vida vegetativa en Clínica.» *Revista Clínica de Madrid*, 1910.

(8) Bloch: «Epreuve de Goetsch.» *Thèse de Paris*, 1921.

(9) Veil and Reisert: «Ueber die probatorische Adrenalinwirkung beim Diabetiker.» *Deutch. Arch. für klin. Med.*, 139 Bd., 1922.

(10) Goetsch: «Newer Methods in the Diagnosis of Thyroid Dissorders.» *Pathological and Clinical New York State S. M.*, july 1918.

(11) Peabody, Sturgis, Tompkins and Wearn: «Epinephrin hypersensitiveness and ist relation to hyperthyroidism.» *Amer. Jour. of the Medical Sciences*, CLXI, agosto 1921.

(12) Escudero: «La prueba de la adrenalina en el diagnóstico del hipertiroidismo.» *Revista de la Asociación Médica Argentina*, núms. 193-194, 1921.

(13) Marañón: «La Edad Crítica.» Madrid, 1919.

(14) — «La Diabetes Insípida.» Madrid, 1920.

(15) — «Introducción al estudio de la teoría neuro-humoral de la emoción.» Valencia, 1921.

(16) Cawadias: «La fièvre d'origine sympathique.» *Annales de Médecine*, 1921.

(17) Sierra (A. M.): «Estudio psicopatológico referente a la emoción experimental.» *Semana Médica* (Buenos Aires, núm. 34), 1921.

(18) Landete: «Accidentes y complicaciones de la anestesia local.» *La Odontología*, XXX, julio 1921.

(19) Hoskins (R. G.): «The reaction to epinephrin administred by rectum.» *The Journ. of Pharmacology and Exper. Therapeutics*, XVII, oct. 1921.

(20) Achile-Delmas et M. Boll: «La Personalité Humaine. Son Analyse.» *Bibliothèque de Philosoph. Scient.* París, 1922.

(21) Marañón: «Breve ensayo sobre la edad y la emoción.» Conferencia en la Universidad de Salamanca. Marzo, 1921. Publicada en los *Archivos de Medicina, Cirugía y Especialidades*, de Madrid, abril, 1921.

(22) Baudin (E.): «Psychologie», 2.ª edt. París, 1919.

(23) Cannon: «Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage.» New York and London, 1915.

SULLA INTERNA STRUTTURA DI ALCUNI ELEMENTI GHIANDOLARI

PER

E. VERATTI

Prof. inc. di Batteriologia nelle R.ª Università di Pavia.

Con queste brevi note mi propongo di illustrare alcuni reperti da me ottenuti già da tempo applicando allo studio della fine struttura di diverse ghiandole dei mammiferi quelle modalità di impregnazione metallica, che l'esperienza ha dimostrato essere più adatte per le ricerche citologiche.

Nel periodo attuale le indagini sulla costituzione dei protoplasmi viventi si stanno in modo sempre più deciso indirizzando verso il campo della chimica-fisica e si accentua la tendenza ad applicare alla interpretazione delle immagini, che si rivelano nei protoplasmi cellulari sotto l'azione di diversi reagenti, le leggi risultanti dagli studi moderni di ordine fisico e chimico sui colloidi. Questo indirizzo, sebbene non abbia fino ad ora portato alla scoperta di fatti nuovi di tale importanza da modificare sostanzialmente l'orientamento delle nostre conoscenze, ha indubbiamente avuto un effetto utile, in quanto ha contribuito a rompere lo stretto cerchio, nel quale si svolgevano le ricerche citologiche, legate ai criteri tradizionali dell'anatomia, ed a portare la discussione in un campo più vasto, dove è possibile utilizzare per l'interpretazione dei reperti istologici un complesso di cognizioni di ordine generale con carattere sperimentale e perciò più sicuramente attendibili.

Le belle ricerche di Levi e di Pensa, per citare solo quelle, che hanno più diretta attinenza col nostro argomento, eseguite in campi diversi e con diversi metodi, hanno a ragione richiamato l'attenzione degli studiosi di istologia appunto perchè sono un esempio dei frutti, che il nuovo campo di lavoro promette alla abilità ed all'acume dei ricercatori.

Alla comparsa delle prime notizie sulle ricerche nel senso sopra accennato molti si sono affrettati a trarne argomento per pronunciare una condanna sommaria dell'indirizzo morfologico, negando ogni valore ai reperti ottenuti coi metodi della tecnica istologica, come se questi non avessero in realtà alcun rapporto colla forma e colla disposizione delle parti costituenti degli elementi e dei tessuti nello stato di vita. Io credo che queste conclusioni, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non siano giustificate: perchè se, dopo aver appreso che i corpi cellulari in vita sono costituiti da un sistema di sostanze colloidali, in parte allo stato liquido ed in parte allo stato gelatinoso, e capaci di passare con facilità dall'uno all'altro stato, non possiamo più considerare le immagini fornite dai nostri metodi istologici, che s'iniziano quasi sempre con fatti di più o meno violenta precipitazione in seno ai colloidi costituenti il protoplasma, come l'espressione di strutture fisse e preesistenti tali e quali nei citoplasmi vivi, dobbiamo però ammettere che la natura, lo stato e la disposizione delle parti costituenti il protoplasma abbiano una influenza sulla formazione delle figure stesse ed in esse in qualche modo si riflettano.

Nel caso particolare delle formazioni filamentose e reticolari del citoplasma, delle quali ci accingiamo a trattare, io credo che le immagini, che sogliamo ottenerne mediante i comuni procedimenti di fissazione, di colorazione o di impregnazione metallica, con ogni probabilità, non corrispondono ad organuli solidi di forma fissa, ma a porzioni del protoplasma, che, al momento nel quale la cellula è stata sorpresa dall'azione del fissatore, si differenziavano dal rimanente o pel loro diverso stato fisico, oppure per la loro costituzione chimica: è ovvio però che la precisa conoscenza della sede e della disposizione di tali eterogeneità di costituzione di ordine fisico o chimico nei protoplasmi cellulari, anche se messe in evidenza con metodi indiretti, può da diversi punti di vista riuscire utile ed interessante.

Anche il Pensa infatti nelle conclusioni del suo lavoro sulle formazioni endocellulari dei vegetali mette in guardia contro la esagerata tendenza a svalutare i risultati istologici e giustamente finisce per domandarsi se masse di materia presentanti atteggiamenti costanti, oppure variabili secondo determinate leggi ed in rapporto a determinate condizioni, non equivalgano in sostanza a vere entità morfologiche.

Nel campo delle formazioni granulo-filamentose comuni a quasi tutte

le cellule degli animali i risultati delle ricerche coi metodi ordinari dell' istologia perderebbero ogni valore solo nel caso che si riuscisse a dimostrare od almeno si avessero buone ragioni per sospettare che la materia costituente quelle formazioni si trovi nelle cellule vive allo stato liquido, mescolata ad altri liquidi costituenti del protoplasma, oppure uniformemente diffusa per imbibizione in parte allo stato gelatinoso, e che solo per effetto di fenomeni di coagulazione, od in genere di precipitazione, assuma le apparenze, sotto le quali a noi si rivela nei preparati fissati.

Fino ad ora però si può affermare che tale dimostrazione non è stata data e che anche il sospetto suscitato per analogia da alcune delle interessanti ricerche di Pensa sugli elementi vegetali ed in particolare dai fenomeni di precipitazione endocellulare della antocianina per effetto di diversi reagenti, non è giustificato, perchè, come il Pensa stesso del resto ha esplicitamente dichiarato, non vi è ragione pel momento di attribuire a tutte le formazioni a forma di filamenti o di reticoli endocellulari il meccanismo genetico, che egli è riuscito a mettere in evidenza per i reticoli di antocianina negli elementi di alcune piante.

D'altra parte bisogna tener presente che le formazioni in questione, almeno in parte e sia pure in modo incompleto, si possono scorgere nelle cellule anche a fresco senza l'intervento di alcun trattamento, che possa dar luogo a fenomeni di coagulazione o di precipitazione (Terni, Levi, ecc.), e meglio nelle cellule in istato di sopravvivenza nelle culture in vitro (Levi, Lewis, Lewis e Robertson) ed inoltre che le formazioni stesse si rivelano, presso a poco cogli stessi caratteri di forma e di grandezza, nei preparati allestiti con metodi di fissazione e di colorazione o di impregnazione tra loro sostanzialmente diversi, il che sarebbe difficilmente comprensibile se si trattasse di immagini prodotte da una eventuale azione precipitante o coagulante dei reattivi impiegati senza rapporto colla preesistente struttura del citoplasma.

Per queste ragioni io persisto a ritenere che lo studio morfologico della struttura degli elementi con tutti i metodi della tecnica istologica, purchè i risultati siano vagliati con critica rigorosa, ha ancora da compiere una funzione utile, non più, come nel passato, come fine a se stesso o come base di frettolose interpretazioni fisiologiche, ma piuttosto come preparazione necessaria per ulteriori e più delicate indagini in altri campi e con altri metodi.

Metodi di ricerca.

La maggior parte dei preparati sono stati eseguiti con un procedimento da me elaborato, descritto sommariamente da Barinetti in un suo lavoro del 1912 e che rappresenta una delle tante modalità di applicazione del metodo di Ramón y Cajal all'argento ridotto.

Il metodo consta delle seguenti operazioni.

1) Trattamento dei tessuti freschi, ridotti in piccoli pezzi, con una soluzione satura a caldo, preparata al momento di usarla, di piroantimoniato di potassa (Kahlbaum) addizionata del 10 per 100 di formalina (Schering) e di una quantità di alcool a 96° sufficiente a rendere la soluzione uniformemente opalescente; in questo primo bagno i pezzi devono restare per un tempo variabile da mezz'ora a 5 o 6 ore a seconda della qualitá del tessuto.

2) Immersione dei pezzi in una soluzione acquosa di nitrato d'argento cristalizzato al 2 per 100 per 2 o 3 giorni nella stufa a 37°.

3) Riduzione colla miscela di idrochinone al 2 per 100 con formalina 5 per 100 e solfito di sodio quanto basta per ottenere la comparsa nella soluzione di una debole colorazione gialla.

4) Lavatura in acqua distillata, indurimento in alcool, inclusione in paraffina.

Le sezioni, dopo l'allontanamento della paraffina, possono essere montate ed osservate tali e quali, oppure virate con uno dei bagni proposti a questo scopo, per es., colla soluzione seguente:

solfocianuro ammonico	gr. 3
iposolfito di sodio	— 3
acqua distillata	cmc. 100
soluzione 1 per 100 di cloruro d'oro	— 2 a 3

(da aggiungersi al momento dell'uso).

Dopo il viraggio per aumentare il contrasto fra le parti impregnate ed il resto del tessuto giova talvolta far passare le sezioni per qualche minuto in un bagno di soluzione di permanganato di potassio al 0,50 per 100 in acqua distillata acidulata con acido solforico nella proporzione di circa 1 per 100 e poscia in una soluzione diluita di acido solforoso fino a scomparsa del colore bruno, che le sezioni avevano acquistato nel bagno di permanganato. Le sezioni, dopo questo processo di imbiancamento, si

prestano bene per l'applicazione di colorazioni di contrasto colle comuni soluzioni di carmino, di ematossilina o dei diversi colori di anilina.

La parte più delicata dell'operazione è l'allestimento della soluzione di piroantimoniato: innanzi tutto dei diversi campioni di questo sale da me provati, l'unico che mi ha dato buoni risultati è stato quello in forma granulare della ditta Kahlbaum, ed a questo mi sono esclusivamente attenuto; la soluzione veniva preparata versando 100 cmc. di acqua distillata bollente su due grammi del sale posti in un matraccino ed agitando energicamente, senza rimettere il matraccio sul fuoco, fino a dissoluzione avvenuta. Lasciavo poi raffreddare e, dopo aver allontanato per decantazione l'eventuale piccolo residuo di sale indisciolto, aggiungevo la formalina e poi da ultimo l'alcool a poco a poco, sempre agitando, fino a che nel liquido compariva una lieve ed uniforme opalescenza. Mi è sembrato che questa condizione instabile di soprasaturazione, che si ottiene di solito quando la quantità di alcool aggiunta arriva a circa il 15 o 20 per 100 del volume della soluzione, sia la più favorevole alla buona riuscita della reazione. Di solito si hanno cattivi risultati quando, per l'aggiunta di una quantità troppo grande di alcool, si arriva ad una decisa precipitazione del sale; d'altra parte, l'aggiunta di alcool non è indispensabile, poichè anche usando la semplice soluzione acquosa satura di piroantimoniato con formalina su certi tessuti si ottengono risultati soddisfacenti.

La durata del bagno di piroantimoniato deve variare da caso a caso, a seconda del tessuto, della specie e dell'età dell'animale ed a seconda della temperatura, così che per ogni tessuto, come in tutti i procedimenti del genere, è necessario iniziare le ricerche con una serie di tentativi di orientamento.

Entro certi limiti le oscillazioni della durata della prima fase del procedimento hanno per effetto una diversa localizzazione dell'impregnazione metallica sui componenti del tessuto.

I momenti successivi hanno minore influenza sul risultato finale e nulla presentano di particolare, che si allontani dalle regole comuni dei metodi di impregnazione all'argento ridotto.

Il metodo al piroantimoniato, quando riesce, dà risultati di sorprendente finezza specialmente nel campo citologico, quali difficilmente possono essere conseguiti con altri procedimenti; presenta però l'inconveniente, assai grave nella pratica, di una incertezza nella riuscita tale da

mettere a dura prova la più esercitata pazienza, tanto più che spesso dei risultati negativi, che si ripetono con insistenza, non si riesce a scoprire la ragione. E' per questo che non mi sono mai deciso a rendere pubblico il metodo sebbene io l'abbia usato da ormai più di dieci anni.

Parotide di cavallo.

E' in quest'organo che il metodo al piroantimoniato di potassio, di sopra descritto, fornisce più spesso colorazioni di singolare finezza. Quando la reazione è bene riuscita, osservando le sezioni e mediocre ingrandimento, si vedono qua e là delle aree di forma irregolare, nelle quali in tutte le cellule appare distintamente colorato in nero un intreccio di sottili filamenti cosi fitto ed abbondante da riuscire quasi inestricabile.

A prima vista si ha l'impressione che la formazione reticolare sia diffusa e non rispetti i confini dei singoli elementi, perchè i filamenti sembrano passare senza interruzione da una cellula all'altra; però un più attento esame dei preparati e specialmente di quei punti, nei quali la reazione è meno diffusa e più precisa, e l'osservazione di preparati per dilacerazione, nei quali si possono vedere singole cellule isolate coll'apparato reticolare bene impregnato, dimostra in modo sicuro che in realtà le formazioni reticolari delle singole cellule sono indipendenti fra loro e che solo la parziale sovrapposizione dei margini dei corpi cellulari ed il fatto che i contorni delle cellule, per la debole e diffusa colorazione del protoplasma, risultano difficilmente visibili, impediscono nei tratti, dove le cellule sono stipate, la esatta delimitazione del singoli reticoli cellulari.

Quando si riesce a trovare una cellula, nella quale l'apparato reticolare si presenta all'osservazione in condizioni favorevoli, è facile rilevare che esso consta di un sistema di sottilissimi filamenti tortuosi con frequenti ed evidentissime ramificazioni ed anastomosi, spesso costituenti maglie chiuse di forma poligonale o tondeggiante ad anello, che occupa tutto il citoplasma adagiandosi da una parte sulla membrana nucleare e raggiungendo dall'altra il margine della cellula.

La mancanza attorno all'apparato endocellulare di un orlo di protoplasma libero di spessore sensibile, a differenza di quanto si osserva per il reticolo di Golgi delle cellule nervose, spiega la difficoltà, che s'incontra nei preparati dove la reazione è molto abbondante e gli elementi stret-

tamente addossati fra loro, ad identificare gli apparati appartenenti alle singole cellule e la falsa impressione, alla quale abbiamo accennato, dell'esistenza di una formazione reticolare diffusa.

Quando la reazione è incompleta, oppure anche nei pezzi con reazione bene riuscita, quando le sezioni sono di spessore inferiore a 20 o 25 μ, l'apparato endocellulare appare costituito da filamenti spezzettati con corte ramificazioni ed allora nel suo aspetto d'insieme si avvicina alle immagini ben note, che si ottengono coi metodi comuni di colorazione del condrioma, ma nei preparati, nei quali la reazione è riuscita veramente completa ed in modo elettivo così che si possono fare sezioni spesse sen-

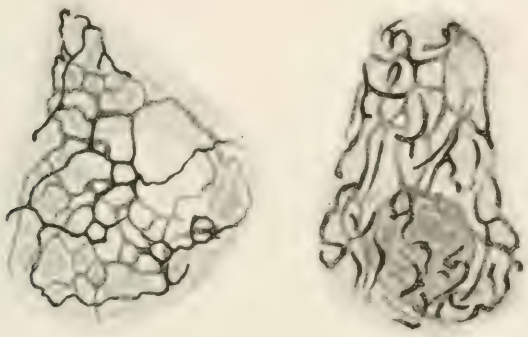


Fig. 1.—Cellule della parotide di cavallo adulto

za compromettere la chiarezza delle immagini, l'esistenza di anastomosi e di vere maglie chiuse e quindi il carattere reticolare della formazione appare in modo incontrastabile, come risulta dagli esempi esattamente riprodotti dal vero in tutti i particolari nella fig. 1.

Lo spessore dei filamenti nei preparati provenienti da diversi animali non è costante; talvolta i fili sono di estrema finezza ed intensamente colorati in nero in modo uniforme, altre volte sono un poco più grossi, più pallidi, di apparenza nastriforme. Tali differenze si può supporre dipendano dalla diversa fase funzionale, nella quale la ghiandola od i singoli elementi si trovavano al momento della fissazione ed in parte anche dalle modalità tanto facilmente variabili della impregnazione metallica; ma non mi è stato possibile di precisare questi rapporti e pertanto mi limito a registrare il fatto, che è anche documentato dalla fig. 1.

Il comportamento dell'apparato reticolare nella zona delle cellule occupata dai granuli di secrezione non sembra rispondere, almeno in

apparenza, ad una legge fissa e perciò male si presta ad essere descritto in modo sintetico.

Talvolta, come nei casi riprodotti della fig. 2, *A*, *B*, si ha l'impressione che il reticolo endocellulare sia interrotto ai limiti della zona dei granuli e vi invii solo alcune propaggini o radici rappresentate da filamenti terminanti a punta, come se le maglie del reticolo fossero in questo punto interrotte o spezzate; in altri casi invece l'intera zona è occupata da maglie chiuse simili in tutto a quelle costituenti la parte dell'apparato, che occupa il rimanente del protoplasma (fig. 2, *C*).

L'interpretazione di questi diversi aspetti è difficile: forse l'ipotesi più verosimile è che in realtà l'apparato si arresti al limite della zona dei gra-

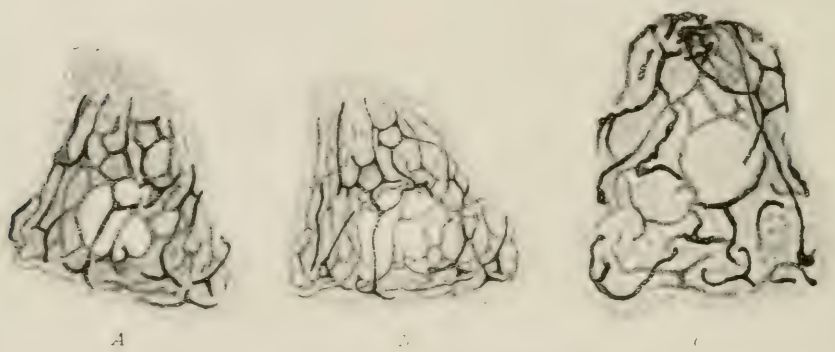


Fig. 2.—Cellule della parotide di cavallo adulto.

nuli ed i diversi reperti del tipo di quello riprodotto nella fig. 2, *C*, siano da spiegarsi ammettendo che, per essere il taglio caduto in direzione obliqua rispetto all'asse della cellula, l'immagine di una porzione del reticolo della zona basale riesca ad essere proiettata sulla regione dei granuli; oppure che attorno alla massa dei granuli esista uno straterello di protoplasma inalterato col suo apparato reticolare e si abbia quindi la sovrapposizione dell'immagine di questo a quella dei granuli, senza che, per la piccolezza dell'oggetto, la differenza fra i piani delle due immagini riesca rilevabile in modo evidente.

I granuli di secrezione col metodo usato in queste ricerche non si impregnano e quindi si distinguono solo grazie alla debole colorazione di contrasto. I rapporti dell'apparato reticolare col nucleo sono di regola molto intimi, anzi in certi casi si ha l'impressione che alcuni filamenti si adattino e quasi aderiscano alla superficie esterna della membrana nucleare.

Pancreas di cavallo.

Negli elementi secernenti del pancreas del cavallo adulto col metodo al piroantimoniato di potassio si mette in evidenza un apparato reticolare diffuso a tutto il corpo cellulare, sostanzialmente simile a quello degli elementi della parotide, ma di regola meno intricato e complesso e per ciò forse più adatto per lo studio analitico dei particolari della struttura.

Il carattere reticolare della formazione endocellulare anche in questi elementi è evidente; specialmente nelle cellule dove la reazione riesce in

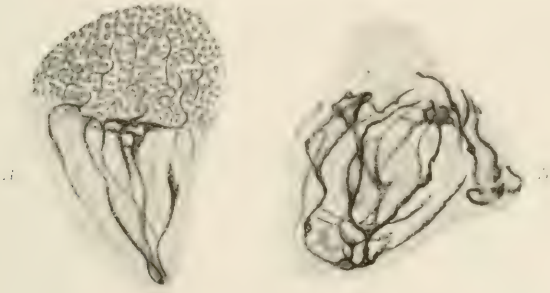


Fig. 3.—Cellule del pancreas di cavallo adulto.

modo parziale è facile rilevare con tutta sicurezza l'esistenza di anastomosi vere fra le fibrille con formazione di maglie chiuse, di forma variabile dalla poligonale alla tondeggiante per graduale arrotondamento degli angoli.

Quando la reazione è completa l'apparato occupa l'intera cellula estendendosi fino nel lembo estremo del citoplasma; nella zona dei granuli di secrezione si ripetono le diverse apparenze già notate nelle cellule della parotide, che rappresentano tutte le forme intermedie fra i modi di comportamento estremi riprodotti nelle due cellule *A* e *B* della fig. 3. Nella figura 3, *A*, l'apparato reticolare sembra estendersi colle sue maglie in quasi tutta la porzione del citoplasma occupata dai granuli di secrezione; nella fig. 3, *B*, invece i filamenti sembrano interrompersi appena arrivano a contatto dei granuli e l'apparato reticolare termina con una serie di tronconi di filamenti o di maglie interrotte ed aperte. Io ritengo però che i diversi reperti anche in questo caso siano da considerarsi come appa-

renze legate a sovrapposizione di immagini in dipendenza del diverso orientamento del taglio in rapporto all'asse delle singole cellule.

Nella cellula rappresentata nella fig. 3, *A*, per es., nella quale frammezzo ai granuli messi bene in evidenza da una colorazione di contrasto coila fuxina acida applicata dopo l'imbiancamento delle sezioni con permanganato ed acido solforoso, spiccano i filamenti dell'apparato disposti a formare una fine rete a maglie chiuse, io ritengo che verosimilmente il reticolo non è situato fra i granuli, ma occupa in realtà un sottile strato di protoplasma, che circonda a guisa di un calice la massa dei granuli stessi.

Nelle cellule del pancreas del cavallo adulto anche in condizioni, almeno in apparenza, del tutto normali si rileva quasi sempre la presenza di

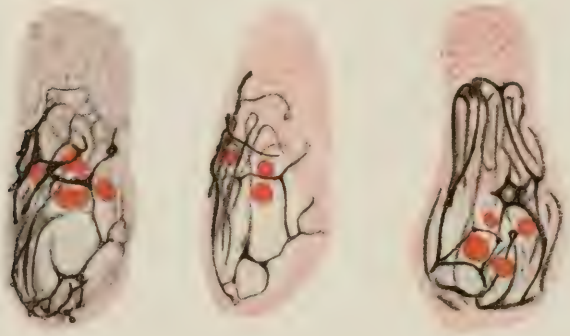


Fig. 4.— Cellule del pancreas di cavallo adulto.

goccioline di grasso; perciò ho approfittato della condizione favorevole offerta dal metodo da me usato, che permette una seconda colorazione del grasso col Sudan III, per cercare di portare un contributo alla soluzione della questione, sempre aperta e sempre discussa nel campo fisiologico ed in quello della patologia, della partecipazione del condrioma alla genesi degli accumuli endocellulari di grasso e di lipoidi. Il risultato di queste indagini fu completamente negativo, in quanto nei miei preparati le goccioline sudanofile incluse nel citoplasma apparvero costantemente indipendenti dai filamenti dell'apparato reticolare, che le circonda colle sue maglie. Nella fig. 4 sono fedelmente riprodotti alcuni esempi, che illustrano questi rapporti di semplice contiguità fra goccie di grasso e reticolo; nella stessa figura risulta anche evidente il diverso comportamento del reticolo nella zona dei granuli, sul quale ho già ripetutamente richiamato l'attenzione.

Pancreas di cane.

Anche nel cane l'apparato reticolare nelle cellule secernenti del pancreas può essere messo in evidenza e presenta forma, posizione e rapporti non diversi fondamentalmente da quelli osservati negli elementi corrispondenti del cavallo. La reazione però, per ragioni che non sono riuscito a precisare, molto più di raro riesce in modo soddisfacente e perciò i miei reperti su questo materiale sono in numero limitato.

Negli esemplari, nei quali la differenziazione dell' apparato endocellulare sembra essere avvenuta in modo più completo e preciso, come in quello riprodotto nella fig. 5, la struttura reticolare con anastomosi e formazione di maglie chiuse è evidente, benchè siano meno frequenti ad incontrarsi le maglie poligonali o ad anello, che costituiscono, come abbiamo veduto, uno dei tratti più caratteristici dell'apparato reticolare nelle cellule del pancreas e della parotide nel cavallo.

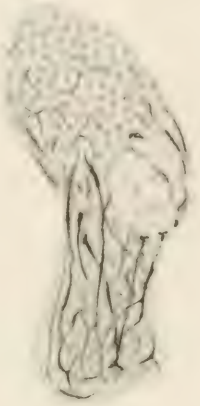


Fig. 5. -Cellula del pancreas di cane adulto.

Più accentuata invece risulta la tendenza dei singoli filamenti a disporsi in direzione rettilinea, parallela all'asse maggiore della cellula, e da ciò, a mio avviso, deriva la più spiccata rassomiglianza, che nel pancreas del cane l'apparato endocellulare presenta colle immagini del condrioma ottenibili coi metodi di colorazione comune.

Nel cane, che meglio si presta per ovvie ragioni pratiche, ho tentato anche di verificare in qual modo ed in quale misura l'apparato reticolare si modificasse nelle fasi di aumentata attività secretoria delle cellule sotto l'azione di dosi moderate di cloridrato di pilocarpina. I risultati, nei riguardi del problema principale del rapporto fra l'apparato reticolare ed i granuli di secrezione furono scarsi, specialmente per l'ostacolo rappresentato dalla incostanza del metodo di colorazione, che più si fa sentire e riesce particolarmente dannosa nelle ricerche sperimentali; l'unico fatto, che potè essere messo in evidenza con una relativa regolarità e costanza, è l'assenza dell'apparato nella zona occupata dai granuli di secrezione e quindi la riduzione della grandezza complessiva dell'apparato stesso nelle cellule, che si trovano in una fase di intensa attività funzionale

e nelle quali pertanto la zona occupata dai granuli di secrezione è più estesa.

Spesso frammezzo ai granuli di secrezione si vedono frammenti di fili impregnati elettivamente, come quelli dell'apparato reticolare, così che si potrebbe pensare che nell'atto dell'elaborazione del materiale di secrezione l'apparato endocellulare scompaia per un processo di erosione o di spezzettamento; ricordo che una impressione analoga ha avuto anche Pensa nelle sue ricerche sulle modificazioni funzionali della cellula pancreatica esocrina nel tritone.

Pancreas di cavia e di coniglio.

I reperti in queste due specie, come si rileva dal confronto fra le due cellule riprodotte nella fig. 6, sono così somiglianti, che possono per brevità essere compresi in una descrizione unica.

L'apparato endocellulare è esteso a tutto il citoplasma e raggiunge la superficie della cellula, così che, quando la reazione è riuscita completa

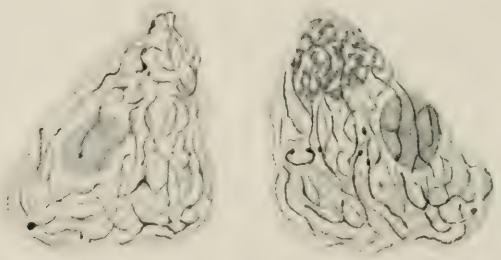


Fig. 6.—Cellule del pancreas di cavia adulta.

ed in modo elettivo e quindi i contorni delle cellule non appaiono in evidenza, osservando i preparati a mediocre ingrandimento si ha l'impressione dell'esistenza di una intricata formazione reticolare diffusa ad interi gruppi di cellule, impressione che, come già ho dichiarato a proposito dei reperti analoghi nella parotide del cavallo, non risponde al vero.

I filamenti, che costituiscono l'apparato, sono assai sottili, non molto riccamente ramificati ed orientati in prevalenza nel senso dell'asse maggiore della cellula. In alcuni elementi, probabilmente per incompleta riuscita della reazione, l'apparato si riduce ad una serie di filamenti longitudi-

nali, con poche ramificazioni ad angolo acuto, più fitti nella parte basale della cellula, più scarsi nella parte distale, dove sono accumulati in maggiore o minore quantità i granuli di secrezione. Quando l'apparato reticolare si presenta in questo modo risulta evidente la sua quasi perfetta corrispondenza colle immagini del condrioma, quali facilmente si ottengono nelle cellule in esame coi comuni metodi di fissazione e di colorazione. (Fig. 7.)

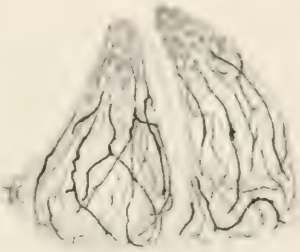


Fig. 7.—Cellule del pancreas di coniglio adulto.

Una particolarità interessante del tessuto, del quale ci stiamo occupando, è che in esso molto di frequente il metodo al piroantimoniato, come con altri analoghi espedienti di tecnica ha già osservato Ramón y Cajal, mette in evidenza il reticolo endocellulare di Golgi coll'aspetto, situazione e disposizione, che, descritte per la prima volta dal Negri, furono in seguito da tutti confermati.

Il reticolo, come è ben noto, è situato nella porzione distale delle cellule, al di sopra od attorno al nucleo ed è costituito da filamenti di calibro un po' irregolare, anastomizzati a formare maglie rotondeggianti di varia ampiezza. Di solito, quando in una sezione od in una parte di una sezione sono colorati i reticoli di Golgi, manca la reazione sul grande apparato esteso a tutto il corpo cellulare e viceversa, però, sia nella cavia che nel coniglio, in qualche caso fortunato, si riesce a mettere in evidenza in forma sicuramente riconoscibile le due formazioni in una stessa cellula.

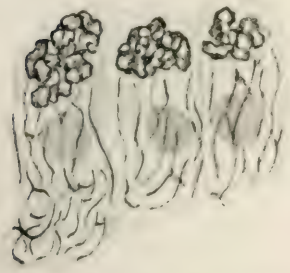


Fig. 8. Cellule del pancreas di coniglio adulto.

In questi casi si ha l'impressione che l'impregnazione delle due formazioni corrisponda a due fasi diverse della reazione, così che, se il reticolo di Golgi si colora intensamente, la restante parte dell'apparato endocellulare assume solo una tinta pallida, mentre, se questo si impregna in modo perfettamente elettivo, pallido appare il reticolo di Golgi. Questa differenza di comportamento, che si ripete in modo costante come se rispondesse ad una legge, costituisce senza dubbio un argomento importante in favore dell'esistenza di una differenza sostanziale fra le due formazioni, ma però non un argomento

decisivo, perchè l'elettività dei processi di impregnazione metallica in genere e quella del metodo da me usato in particolare è così capricciosa, che non è possibile dedurne giudizi sicuri.

Dal punto di vista puramente morfologico, in base all'osservazione dei preparati, nei quali entrambe le formazioni endocellulari sono poste in evidenza in modo delicato ed elettivo, si può affermare che fra l'apparato esteso a tutto il corpo cellulare (condrioma) ed il reticolo di Golgi esistono stretti rapporti di contiguità, perchè i filamenti appartenenti ai due sistemi si intrecciano fra loro nel modo più intimo; non credo però che si possa per ora andare più in là, non essendovi argomenti concreti per ammettere una vera continuità fra i filamenti dei due sistemi e mancando quindi la base per l'affermazione dell'unità morfologica del complesso apparato endocellulare.

Pancreas umano in condizioni patologiche.

In una donna morta in istato di profonda cachessia per una neoplasia, che non interessava direttamente il pancreas, col metodo al piroantimoniato di potassio nelle cellule di questa ghiandola ho ottenuto l'impregnazione molto estesa e precisa di formazioni endocellulari di aspetto e disposizione singolare e variabile da elemento ad elemento. In alcune cellule si tratta di un apparato a tipo reticolare, occupante buona parte del citoplasma, costituito da filamenti con evidenti ramificazioni ed anastomosi, differente da quello descritto nelle cellule pancreatiche dei mammiferi allo stato normale soltanto per la minore regolarità della forma delle maglie e della grossezza dei filamenti (fig. 9). Da queste forme per gradi si passa ad altre, nelle quali il tipo reticolare non è quasi più riconoscibile e l'apparato si riduce a pochi filamenti fra loro indipendenti, di diversa lunghezza e grossezza, con grossolane varicosità, di preferenza terminali, a clava, disposti nei modi più svariati, spesso a spirale, od a grandi anelli, che in qualche caso potrebbero forse essere interpretati come sezioni ottiche di grosse vescicole a parete sottile.

Infine in alcune cellule, nelle quali verosimilmente il processo degenerativo era più avanzato, non si trova altro che corti e tozzi frammenti di fili e masse tondeggianti od ovali di diversa grossezza; un insieme di immagini che ricordano da vicino quelle in altri tessuti di recente osservate da Ramón y Fañanás e da Tello.

Dei pezzi, nei quali la reazione era meglio riuscita, ho allestito sezioni per congelazione, previa semplice lavatura in acqua distillata, per sottoporle ad una successiva colorazione col Sudan III; così ho potuto mettere

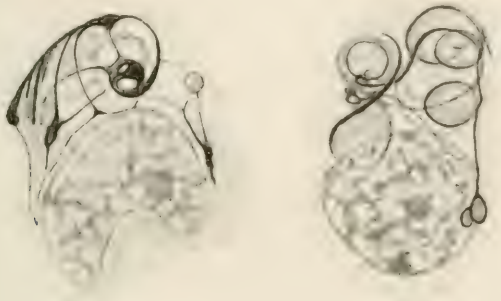


Fig. 9.—Cellule del pancreas di una donna morta per cachessia cancerosa.

in evidenza nelle cellule pancreatiche insieme all'apparato endocellulare numerose goccioline di grasso di diversa grossezza.

In questi preparati la mia attenzione è stata innanzi tutto richiamata dal fatto che spesso gli ingrossamenti dei fili impregnati dall'argento ed in particolare i più voluminosi presentano nella parte centrale una zona, che si colora elettivamente col Sudan III, quasi che si trattasse di for-

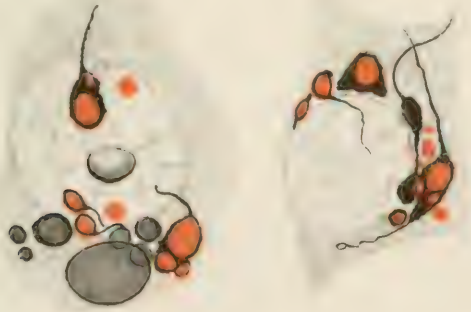


Fig. 10.—Cellule del pancreas di una donna morta per cachessia cancerosa.

mazioni vescicolari costituite da una parete, capace di fissare elettivamente il precipitato argentico, come gli altri residui dell'apparato reticolare, e di un contenuto di grasso (fig. 10).

Ricordo che reperti simili dal punto di vista morfologico sono stati

ripetutamente descritti; fra i primi e con precisione da D'Agata nelle cellule del pancreas di cavie avvelenate colla tossina difterica sovrapponendo al metodo di Regaud per i mitocondrii una colorazione col Sudan III o coll'Orange.

Il D'Agata tendeva ad interpretarli, con molte riserve, come un indizio della diretta partecipazione del condrioma alla formazione del grasso nei processi degenerativi: anch'io ebbi in principio questa impressione, ma indagini più accurate mi convinsero che probabilmente si tratta di semplici fatti di sovrapposizione e che in realtà le goccioline di grasso nel citoplasma sono indipendenti dalle formazioni vescicolari od a clava derivate dalla deformazione e parziale disfacimento dell'apparato reticolare interno, ma addossate ad essi in modo che la colorazione della goccia di grasso è visibile nella parte centrale più trasparente delle formazioni vescicolari o ad anello, mentre è coperta in corrispondenza della porzione periferica più spessa, che sembra così costituirle una cornice. La ragione principale in favore di questa interpretazione io la ravviserei nel fatto che molto di frequente, accanto alle formazioni vescicolari con apparente contenuto sudanofilo, si incontrano formazioni identiche prive di tale contenuto e numerose goccioline di grasso affatto indipendenti dalle formazioni stesse.

Considerazioni e conclusioni.

Fatta la descrizione obbiettiva dei singoli reperti quali si sono offerti all'osservazione, occorre affrontare la questione dell'interpretazione dei reperti stessi, ed in questo campo subito si presentano diversi problemi, dei quali il primo ed il più importante è quello di decidere con quale delle formazioni endocellulari fino ad ora note sia da identificarsi il complesso apparato reticolare esteso a tutto il citoplasma, che col metodo al piroantimoniato di potassio si mette in evidenza negli elementi di diverse ghiandole in forma talvolta tanto precisa ed evidente.

Io credo che non si possa restare in dubbio nel giudicare che tale apparato corrisponda al condrioma. Se confrontiamo gli esemplari più completi dell'apparato reticolare nei preparati meglio riusciti, specialmente nella parotide del cavallo, colle immagini del condrioma, quali siamo soliti osservare negli stessi elementi coi metodi comuni di colorazione, la differenza certo risulta cospicua; ma osservando numerosi preparati alle-

stiti col metodo da me proposto, si rileva che, accanto a cellule con apparato reticolare completo, con evidenti anastomosi e formazioni a maglie chiuse, ve ne sono molte altre con reazione incompleta od imperfettamente riuscita, nelle quali, al posto dell'apparato reticolare, vediamo brevi filamenti indipendenti fra loro, senza ramificazioni, od anche solo piccole formazioni bacilliformi o gruppi di granulazioni, che nel loro insieme offrono immagini affatto simili a quelle dei preparati trattati coi metodi di fissazione e di colorazione per la dimostrazione del condrioma; e fra questi due tipi estremi di reazione endocellulare esistono nei preparati tutte le forme di passaggio.

D'altra parte nelle stesse cellule ghiandolari dei mammiferi e proprio nel pancreas del coniglio, già da tempo Midlawsky coi metodi di colorazione di Benda-Meves-Duesberg ha dimostrato e documentato con figure l'esistenza di formazioni di indiscutibile natura mitocondriale, nelle quali la disposizione reticolare è evidente, sebbene per la natura stessa dei metodi, che esigono sezioni molto sottili, gli apparati non possano presentarsi con quella completezza, che solo coi metodi di impregnazione, in quanto per la loro più spiccata elettività consentono l'impiego di sezioni più spesse, si riesce a mettere in evidenza; Ramón y Cajal coi suoi metodi di impregnazione argentica, dei quali quello da me usato è una diretta derivazione, ha messo in evidenza pure nelle cellule pancreatiche il condrioma sotto una forma corrispondente nell'insieme a quella riprodotta nelle mie figure e che solo ne differisce pel fatto che meno evidenti sono le ramificazioni e le anastomosi fra i filamenti e quindi meno chiaro il carattere reticolare della formazione, e Pensa di recente ha descritto e figurato un apparato mitocondriale di tipo sicuramente reticolare nelle cellule del pancreas del tritone sottoposto all'azione della pilocarpina.

Nè mancano gli esempi di formazioni mitocondriali a tipo reticolare in altre categorie di cellule; infatti come a tutti è noto, nelle cellule cartilaginee, con metodi di impregnazione argentica molto simili negli effetti a quello da me usato in queste ricerche, da Pensa, da Comes, da Barinetti, è stata dimostrata l'esistenza di un apparato, sicuramente interpretabile come condrioma, costituito da filamenti ramificati ed anastomizzati a rete e da tutti i punti di vista esattamente comparabile a quelli da me descritti ed anche nella cartilagine in uno stesso preparato, accanto a cellule coll'apparato reticolare nella sua forma più complessa e caratteristica, se ne incontrano altre, che contengono filamenti, bastoncini o gra-

nuli rispondenti al tipo comune dei condromiti e dei condroconti degli autori.

Inoltre un condrioma con forma reticolare è stato descritto da Meves negli spermatociti dell'ape fino dall'anno 1907 e di recente da R. Monti nelle cellule nervose ed in altri elementi di diverse specie di invertebrati e da Comes nei globuli rossi embrionali dei mammiferi.

Pertanto, con tutte le riserve, che si impongono quando si tratta di formulare un giudizio sulla reale struttura di delicate formazioni endocellulari in base soltanto a reperti morfologici ottenuti con metodi complicati, io credo si possa ritenere che il condrioma nelle cellule ghiandolari prese in esame realmente abbia o possa assumere una struttura reticolare, conclusione che in parte conferma ed in parte allarga e precisa cognizioni già acquisite da precedenti ricerche. Tale conclusione però deve per ora limitarsi a queste categorie di cellule, perchè alla tendenza di attribuire ad essa una portata più ampia od un significato più generale si oppone il fatto che cogli stessi metodi in altri elementi, per es., negli epiteli di rivestimento dei dotti escretori della parotide del cavallo, in immediata vicinanza colle cellule secernenti con complessi apparati di tipo reticolare, si osserva il condrioma, pure perfettamente colorato, ma sotto forma di filamenti quasi rettilinei, indipendenti, non ramificati e quindi immagini perfettamente simili a quelle che si ottengono nelle stesse cellule coi metodi comuni di colorazione dei mitocondri.

* * *

Altro problema interessante è quello che riguarda i rapporti fra il grande reticolo mitocondriale ed il reticolo di Golgi, che, come ho notato, specialmente nel pancreas del coniglio e della cavia, talvolta la reazione argentica mette in evidenza contemporaneamente nella stessa cellula.

Su questo argomento, che fu trattato da Pensa a proposito delle cellule cartilaginee e delle cellule pancreatiche del tritone, io non potrei fare altro che associarmi alle conclusioni di questo autore, cioè che fra reticolo di Golgi e condrioma a forma reticolare, oltre ad una generica somiglianza di forma, di disposizione e di struttura, esistono intimi rapporti di contiguità, anzi una vera sovrapposizione o compenetrazione reciproca, ma manca la prova della continuità fra i filamenti costituenti le due formazioni.

Certo l'ipotesi suggerita da certi preparati, nei quali i due apparati reticolari appaiono insieme elettivamente impregnati, che il reticolo di Golgi e l'apparato mitocondriale non siano che due parti di un unico sistema e che forse nelle cellule non nervose il reticolo di Golgi, piccolo e spesso in situazione corrispondente a quella della centrosfera, rappresenti una porzione dell'apparato endocellulare particolarmente modificata in rapporto colla centrosfera stessa, può apparire da un certo punto di vista seducente, come tutte le concezioni che tendono a coordinare i fatti e a semplificarne l'interpretazione, ma bisogna riconoscere che, anche lasciando da parte le obbiezioni sollevate da diverse parti riguardo alla coincidenza topografica fra reticolo di Golgi e centrosfera (Massenti), a tale ipotesi in ogni modo manca per ora una solida base.

La dimostrazione, che nelle pagine precedenti mi pare di aver fornito in modo evidente, della esistenza in diverse categorie di cellule di apparati mitocondriali con disposizione sicuramente reticolare e, dal punto di vista morfologico, per forma, disposizione e rapporti colle altre parti della cellula, molto somiglianti al grande reticolo di Golgi delle cellule nervose potrebbe costituire un argomento di qualche importanza in favore dell'indirizzo seguito da R. Monti nella interpretazione dei suoi interessanti reperti sui centri nervosi di diverse specie di invertebrati e sugli elementi del connettivo dei crostacei, indirizzo dal quale, in base alla dimostrazione di elementi nervosi, in cui accanto al grande reticolo di Golgi ne esiste un altro piccolo, in posizione paranucleare, simile in tutto al reticello delle cellule non nervose e ad altre ricerche collaterali sulla forma del condrioma studiato coi metodi comuni nelle cellule nervose, è stata indotta a sostenere che il reticolo grande di Golgi nelle cellule nervose, almeno nelle specie prese in esame, rappresenti il condrioma.

A questa interpretazione, che sembra ben fondata per gli elementi degli invertebrati, sui quali si sono prevalentemente svolti gli studî di R. Monti, per quanto anch'essa sia seducente per la sua semplicità, non credo si possa attribuire un significato generale, fino a che non si sia ottenuta anche nulle cellule nervose dei vertebrati la dimostrazione di un reticolo piccolo distinto dal grande apparato reticolare di Golgi o si sia data una convincente spiegazione della sua assenza.

Da parte mia per mettere in chiaro questo punto ho compiute lunghe ed insistenti ricerche su embrioni di mammiferi e di uccelli, a diverso periodo di sviluppo, collo scopo di precisare i rapporti fra il reticolo pic-

colo, simile in tutto a quello delle cellule non nervose, dei neuroblasti nelle prime fasi dello sviluppo, col reticolo grande, occupante tutto il corpo cellulare, che con facilità si mette in evidenza specialmente nelle cellule dei gangli spinali in embrioni di età più avanzata, e d'altra parte, coi filamenti di tipo mitocondriale che, di preferenza negli embrioni giovani, si possono dimostrare con vari metodi colorazione e di impregnazione nei neuroblasti al pari che in tutte le altre cellule. Tutti i miei tentativi però sono falliti, e sebbene sia riuscito ad ottenere col metodo al piroantimoniato e con altri espedienti numerosi preparati, in cui nei neuroblasti del tubo neurale apparivano colorati con grande finezza piccoli reticoli paranucleari insieme ad un apparato mitocondriale diffuso a tutto il corpo cellulare e nelle cellule dei gangli spinali reticoli piccolissimi pure situati accanto al nucleo ed in tutto identici a quelli delle cellule, per es., del mesenchima circostante, ed in uno stadio più avanzato, ancora nelle cellule dei gangli spinali, reticoli ampi, estesi a quasi tutto il citoplasma ed affatto simili a quelli delle cellule corrispondenti dell'adulto, non sono riuscito a precisare i rapporti fra queste diverse formazioni, e cioè in sostanza decidere se, per limitarci al caso delle cellule dei gangli spinali, l'originario reticolo piccolo a poco a poco si ingrandisca, secondo la primitiva descrizione di Golgi, confermata con più estese ricerche da Marcora, fino ad occupare tutto il corpo della cellula, oppure ad un certo periodo dello sviluppo scompaia per lasciare il posto ad un reticolo grande di natura mitocondriale.

Fino a che questa questione non sia risoluta in modo definitivo, io credo che l'interpretazione del reticolo di Golgi delle cellule nervose come un apparato mitocondriale, sebbene le formazioni descritte come mitocondrii nelle cellule nervose adulte, all'infuori del reticolo di Golgi da una serie di autori a cominciare da Altmann e da Lobenhoffer fino a Mawas, Nageotte, Cowdry, Laignel-Lavastin e Jonnesco, Busacca, Skirokogoroff, Luna, etc., come risulta dall'accurata rivista critica sull'argomento di Terni, lascino ancora, nei riguardi dell'interpretazione, i più grandi dubbi, non possa essere accettata che, tutto al più, come una ipotesi di lavoro. Tanto più che alla questione generale, della quale quello degli elementi nervosi sarabbe un caso particolare, se tutte le formazioni descritte come reticoli di Golgi ed estese a tutto il corpo cellulare siano da interpretarsi come apparati mitocondriali, allo stato attuale delle conoscenze bisogna rispondere in modo negativo; perchè da diversi autori, da Marenghi nella

cute dell'Ammocoetes, da Perroncito nelle cellule di Sertoli, da Gemelli e da Tello nella pituitaria, da Cattaneo negli oociti e nell'epitelio vescicale, sono state descritte formazioni reticolari, che essi ritengono distinte dal condrioma, estese a tutta la cellula. Di particolare interesse da questo punto di vista è il comportamento del reticolo rilevato da Cattaneo nelle cellule dell'epitelio vescicale, perchè quivi, dagli elementi degli strati profondi venendo a quelli degli strati superficiali, si trovano tutte le forme di passaggio dai reticoli piccoli a quelli occupanti gran parte del citoplasma e si riesce a mettere in evidenza con sicurezza i condriosomi nella parte del protoplasma, lasciata libera dal reticolo.

* * *

La questione della partecipazione del condrioma al processo di secrezione non ha ricevuto dalle presenti ricerche nessuna nuova luce: risulta solo confermata, per la particolare elettività del metodo impiegato, in modo più chiaro che nei preparati ottenuti con altri espedienti la completa indipendenza del condrioma dai granuli, che si ritiene rappresentino il prodotto della attività secretoria del protoplasma destinato ad essere emesso all'esterno, e la mancanza di qualsiasi formazione interpretabile come una fase di passaggio fra i filamenti del condrioma ed i granuli stessi.

Nei riguardi della disposizione topografica già abbiamo detto le ragioni, per le quali, malgrado le contrarie apparenze offerte da certi preparati, propendiamo a credere che il condrioma reticolare si arresti ai limiti di quella zona del citoplasma, nella quale si accumulano i granuli di secrezione.

* * *

La indipendenza del condrioma dalle goccioline di grasso esistenti nelle cellule del pancreas del cavallo in condizioni normali bene si accorda col fatto analogo dimostrato da Pensa, contrariamente all'opinione di Dubreuil e di altri, nelle cellule cartilaginee; in condizioni patologiche invece, per quanto è possibile giudicare dalle mie limitate osservazioni sopra un pancreas umano con estesa degenerazione grassa, i rapporti sono meno facilmente precisabili. Da una parte la presenza di filamenti del condrioma spezzettati con ingrossamenti in apparenza contenenti goccioline di

grasso e di vescicole con parete avente la stessa affinità dei filamenti del condrioma per l'argento ridotto ed un contenuto, che dà le reazioni del grasso, sembrano a prima vista giustificare una conclusione favorevole all'esistenza di rapporti stretti fra il condrioma ed il grasso; d'altra parte però il reperto nelle stesse cellule di filamenti rigonfiati e di vescicole senza contenuto sudanofilo e di goccie di grasso affatto libere e la possibilità di spiegare le apparenti inclusioni di grasso nei resti dei filamenti mitocondriali come semplici fatti di sovrapposizione impongono la più grande riserva nella interpretazione, anzi a mio avviso, fanno pendere la bilancia nel senso di escludere, anche in condizioni patologiche, la partecipazione diretta del condrioma alla genesi del grasso endocellulare.

In base ai fatti osservati, credo pertanto si possano formulare le seguenti conclusioni:

1. Nelle cellule secernenti della parotide del cavallo, del pancreas del cavallo, del coniglio, della cavia, del cane, dell'uomo esiste un apparato mitocondriale (condrioma) esteso a tutto il citoplasma a forma reticolare con maglie chiuse.

2. Tra questo apparato ed il reticolo di Golgi esistono intimi rapporti di contiguità senza che si possa affermare, nè escludere, l'esistenza di veri rapporti di continuità.

3. L'apparato reticolare mitocondriale è indipendente dai granuli di secrezione e, nel pancreas del cavallo, dalle goccioline di grasso normalmente esistenti nel citoplasma.

4. In un pancreas umano in relazione a gravi processi regressivi delle cellule l'apparato mitocondriale ha presentato profonde alterazioni consistenti nella frammentazione del reticolo e successiva deformazione per rigonfiamento dei singoli frammenti.

Indicazioni bibilografiche.

Altman: «Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen.» Leipzig, 1890.

Barinetti: «L'apparato reticolare interno e la centrosfera nelle cellule di alcuni tessuti.» *Boll. Soc. med. Pavia*, 1912.

Busacca: «L'apparato mitocondriale nelle cellule nervose adulte.» *Anat. Anz.*, Bd. 42, 1912.

Cattaneo: «Ricerche sulla struttura dell'ovario dei mammiferi.» *Arch. it. Anat. Embr.*, vol. XII, 1914.

— «La struttura dell'uovo dei mammiferi durante il periodo di accrescimento.» *Ricerche di Morfologia*, vol. I, 1921.

— «Sulla struttura dell'epitelio della vescica.» *Ricerche di Morfologia*, vol. I, 1920.

Comes: «Sulla natura mitocondriale dell'apparato reticolare delle cellule cartilaginee.» *Boll. Acc. Gioenia.* Catania, 1909.

— «Il condrioma e l'apparato reticolare nelle cellule cartilaginee dei cefalopodi.» *Boll. Acc. Gioenia.* Catania, 1910.

— «Apparato reticolare o condrioma?» *Anat. Anz.*, Bd. 43, 1913.

— «Ulteriori ricerche sulla struttura delle cellule cartilaginee dei mammiferi.» *Atti Acc. Gioenia.* Catania, 1917.

— «Il condrioma e l'apparato dittiocondriale nei corpuscoli sanguigni.» *Arch. it. Anat. Embr.*, vol. XVI, 1918.

Cowdry: «The relations of mitochondria and other cytoplasmic constituents in spinal ganglion cells of the pigeon.» *Int. Monat. Anat. u. Phys.*, Bd. 29, 1912.

D'Agata: *Perturbazione del metabolismo cellulare dei grassi.* Pavia, Mattei e Speroni, 1911.

Gemelli: «Contributo alle conoscenze sulla struttura della ghiandola pituitaria nei mammiferi.» *Boll. Soc. med. Pavia*, 1900.

Golgi: «Di nuovo sulla struttura delle cellule nervose dei gangli spinali.» *Boll. Soc med. Pavia*, 1899.

Laignel-Lavastin e Jonnesco: «Sur le chondriome de la cellule de Purkinje du cobaye.» *C. R. Soc. Biol.*, 1911.

Levi: «I condriosomi nell'oocite degli anfibi.» *Monit. zool. it.*, 1912.

— «Dimostrazione della natura condriosomica degli organuli cellulari colorabili col Bleu Pirrolo in cellule coltivate *in vitro*.» *Rend. R. Acc. Lincei*, 1916.

— «La costituzione del protoplasma studiata nelle cellule viventi coltivate *in vitro*.» *Arch. Fisiol.*, vol. XIV, 1916.

— «La costituzione del protoplasma nelle cellule viventi.» *Atti R. Acc. Lincei*, vol. XXV, 1916.

— «Il ritmo e le modalità della mitosi nelle cellule viventi coltivate *in vitro*.» *Arch. it. Anat. Embriol.*, vol. XV, 1916.

Levi: «Nuovi studi su cellule coltivate *in vitro*.» *Arch. it. Anat. Embr.*, vol. xvi, 1919.

Lewis, W. H., and Lewis, M. R.: «Mithochondria and other cytoplasmic structures in tissue cultures.» *Am. Journ. Anat.*, vol. xvii, 1915.

Lewis and Robertson: «The mithochondria and other structures observed by the tissue culture method in the male germ cells of Chortippus curtipennis.» *Biol. Bull.*, vol. xxx, 1916.

Lobenhoffer: «Ueber die Ergebnisse der Altmann-Schridde'schen Farbenmethode bei Centralnervensystem.» *Arch. mikr. Anat.*, Bd. 68, 1906.

Luna: «I condriosomi nelle cellule nervose.» *Anat. Anz.*, Bd. 44, 1913.

Marenghi: «Alcune particolarità di struttura e di innervazione della cute dell'Ammocoetes branchialis.» *Mem. R. Ist. Lomb.*, 1903.

Mawas: «Sur la structure des cellules nerveuses ganglionnaires de la moelle des Cyclostomes.» *C. R. Ac. Sciences*, 1910.

Massenti: «Sui rapporti fra apparato reticolare interno e centrosomi.» *Boll. Soc. med. Pavia*, 1922.

Meves: «Die Spermatocyteneintheilungen bei der Honigbiene nebst Bemerkungen über Chromatinreduktion. *Arch. mikr. Anat.*, Bd. 70.

Mislawsky: «Ueber das Chondriom der Pankreaszellen.» *Arch. mikr. Anat.*, Bd. 81, 1913.

Monti, R.: «L'apparato reticolare interno nelle cellule nervose dei crostacei.» *Rend. R. Acc. Lincei*, vol. xxiii, 1914.

— «I condriosomi e gli apparati di Golgi nelle cellule nervose.» *Arch. it. Anat. Embr.*, vol. xiv, 1915.

— «Intorno alle formazioni endocellulari del connettivo dei crostacei.» *Rend. R. Ist. Lomb.*, vol. li, 1918.

Nageotte: «Mithocondries et grains spumeux dans les cellules nerveuses.» *C. R. Soc. Biol.*, 1909.

— «Mithocondries dans le tissu nerveux.» *C. R. Soc. Biol.*, 1909.

Negri: «Di una fine particolarità di struttura delle cellule di alcune ghiandole dei mammiferi.» *Boll. Soc. med. Pavia*, 1899.

Pensa: «Osservazioni di morfologia e di biologia cellulare nei vegetali.» *Arch. f. Zellforsch.*, Bd. 8, 1912.

— «La struttura della cellula cartilaginea.» *Arch. f. Zellforsch.*, Bd. 11, 1913.

— «Condriosomi e pigmento antocianico nelle cellule vegetali.» *Anat. Anz.*, Bd. 45, 1913.

— «Ancora a proposito di condriosomi e pigmento antocianico nelle cellule vegetali.» *Anat. Anz.*, Bd. 46, 1914.

— «Fatti e considerazioni a proposito di alcune formazioni endocellulari dei vegetali.» *Mem. R. Ist. Lomb.*, vol. xxii, 1917.

— «Osservazioni di morfologia e biologia cellulare. (La cellula pancreatica esocrina.)» *Mon. zool. it.*, vol. xxx, 1919.

Perroncito: «Contributo allo studio della biologia cellulare. Mitocondrii, cromidii e apparato reticolare interno nelle cellule spermatiche.» *Mem. R. Acc. Lincei*, vol. viii, 1910.

Ramón y Cajal: «Algunas variaciones fisiológicas y patológicas del aparato reticular de Golgi.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, Madrid, tomo xi, 1913.

Ramón y Fañanás: «Alteraciones del aparato de Golgi en las células gigantes y otros elementos del tubérculo.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, Madrid, tomo xi, 1913.

Schirokogoroff: «Die Mitochondrien in den erwachsenen Nervenzellen des Centralnervensystems.» *Anat. Anz.*, Bd. 43, 1913.

Tello: «El retículo intracelular de Golgi en las células del lóbulo anterior de la hipófisis humana.» *Bol. Soc. esp. de Biol.*, 1912.

— «El retículo de Golgi en las células de algunos tumores y en las del granuloma exp. producido por el Kieselgur.» *Trab. del Lab. de Invest. biol.*, tomo xi, 1913.

Terni: «Dimostrazione di condrioconti nel vivente.» *Anat. Anz.*, Bd. 41, 1912.

— «I condriosomi nella cellula nervosa.» *Riv. Pat. nerv. ment.*, vol. xix, 1914.

SENSIBILIDAD INTERNA Y SENSIBILIDAD TRÓFICA

POR

AUGUSTO PI SUÑER

I

El concepto de sensibilidad trófica, establecido por Turró, va encontrando repetidas confirmaciones. Nosotros llevamos realizadas algunas series experimentales buscando la demostración de su influencia sobre distintas funciones, y en particular en los procesos de regulación del metabolismo. Y no se trata de un concepto revolucionario; de algo nuevo que venga a cambiar de raíz nuestros conocimientos; de una intuición audaz e indemostrable. Esta objeción se ha hecho. Trátase, contrariamente, de una noción adquirida por la ciencia ya desde mucho tiempo, la cual se ha integrado ahora a la psicología y a la fisiología definitivamente. Intento situar la cuestión en estas breves notas.

Ante el consenso primitivo y universal de que nuestro conocimiento del mundo exterior y de nuestro propio individuo procede de los datos sensoriales, hanse levantado de muy antiguo hombres independientes afirmando que el convencimiento de la existencia de lo real ha de darse por otros caminos que los sentidos. Pero casi siempre en estas discusiones se ha tratado exclusivamente de los sentidos externos.

En efecto, las controversias alrededor del valor del conocimiento se han fundado en la presunción de que su origen había de hallarse en los datos suministrados por dichos sentidos, cosa en realidad lógica, por cuanto son ellos medio de comunicación con el mundo que nos rodea y sobre el cual más directa e inmediatamente puede influir la conciencia. A voluntad y en seguida, por ejemplo, podemos ver o dejar de ver, oír o no, gustar, oler, tocar. Sobre los sentidos exteriores ejerce la voluntad su influencia manifiesta y constante; de aquí que de modo inmediato se evidencie la intervención de los sentidos en la formación de los conceptos. De otra parte, los datos sensoriales resultan de clara y fácil discrimi-

nación y llegan directamente a la conciencia. Al abrirse el sensorio al mundo que nos rodea, ha de ser su espontánea tendencia considerar que el vehículo de relación sean los sentidos.

Pero hay más, sin embargo. En primer lugar, no sentimos únicamente lo que nos es ajeno, sino que sentimos también nuestro propio cuerpo sensorial y sobre todo cenestésicamente, y, además, de lo que nos es extraño, captamos lo necesario a nuestra vida, a nuestra nutrición; cosa que casi siempre hemos de conseguir activamente.

Por lo cual no ha pasado inadvertido a ciertos espíritus agudos que sentimos otras impresiones que las sensoriales. Leibnitz nos habla de percepciones obscuras al lado de las percepciones distintas de los sentidos, y afirma Montaigne que «no hay un solo órgano que con frecuencia no se ejerza contra nuestra voluntad. Tiene cada uno sus pasiones propias que se despiertan o desvanecen sin nuestro permiso. En el silencio de los sentidos o de la imaginación, un órgano interno tal como el del hambre o del apetito venéreo, se despierta brusca y espontáneamente y arrastra tras sí todas las facultades sensitivas, se apodera de la voluntad, absorbe la inteligencia, cambia la dirección de las ideas, el orden de todos los movimientos e imprime una serie de determinaciones y de acciones animales, mientras que el *yo* no toma en ello parte activa, y las cuales pueden a su vez tener lugar sin su concurso, como sucede en el caso del instinto o en el sonambulismo». Repetidamente, entre los psicólogos y filósofos del siglo XVIII hallamos nociones equivalentes. Condillac se refiere al sentimiento fundamental de la existencia, y Desttut de Tracy, y sobre todo Maine de Biran, completan y puntualizan, definen el concepto. La sensibilidad interna, la cenestesia interna, constituye el nexo básico entre la vida fisiológica y la vida psíquica, y las impresiones internas, aun cuando no consigan pasar el umbral de la conciencia, hacen llegar al encéfalo impresiones capaces de modificar nuestra personalidad psíquica (Cabanis). Ellas afectan, además, a todas las funciones orgánicas, sean vegetativas, sean de relación.

«Yo consideraré, con toda la confianza—dice Maine de Biran—que se puede tener en las inducciones derivadas del análisis experimental de los fenómenos, cada uno de estos centros nerviosos como correspondiente a otros tantos sentidos internos particulares a nuestras distintas afecciones, las cuales varían y se suceden sin cesar, y que siendo obscuras e indistintas, forman la base del sentimiento inmediato, agradable o penoso, de

nuestra existencia. Este sentimiento general afectivo es como el resultado de todas las impresiones particulares que nacen espontáneamente y a cada instante del juego natural de la vida y de las diversas funciones orgánicas alternativamente predominantes que concurren a la misma.» Bajo la influencia ordinaria de estas impresiones inmediatas de los órganos internos nacen apetitos menos bruscos, menos dominantes, pero que despiertan de manera más o menos obscura en períodos establecidos por la naturaleza o por el hábito, dando lugar a ese sentimiento vago de inquietud, esa necesidad de acción, de agitarse de diferente manera, necesidad que se da igualmente en el estado salvaje que en el civilizado, y cuya raíz se encuentra en las más recónditas profundidades de la vida orgánica o animal, lo cual no impide que pueda dar impulsión a las facultades más elevadas del espíritu y constituir uno de los primeros principios de la actividad humana, que se despliega y ejerce de manera diferente, según sean las condiciones de la vida social. Estos móviles secretos de multitud de actos y determinaciones quedan, no obstante, ignorados por el sujeto, quien obedece a sus impulsos sin que la reflexión los arranque de su intimidad profunda.

Todos estos sentimientos orgánicos se funden en la síntesis indistinta de la cenestesia, que ha sido estudiada, sobre todo desde los puntos de vista fisiológico y patológico, a lo largo del siglo XIX. Entre los fisiólogos, Magendie puntualizó la noción de cenestesia, dividiéndola en cuatro grupos: sentimientos o sensaciones que acompañan a la necesidad de funcionar (apetitos, deseos, etc.), que acompañan al funcionamiento (esfuerzo, ritmo, etc.), al abuso del funcionamiento (fatiga, sueño), y sensaciones que coinciden con el desequilibrio de las funciones (distintas sensaciones internas anormales); y Beaunis, más tarde, en 1889, publicó su importante libro *Les sensations internes*, donde se encuentran indicaciones utilísimas acerca de estos conceptos. Luciani, por último, concreta el estado actual de la cuestión, afirmando que todos los órganos y tejidos internos provistos de nervios centrípetos gozan de un cierto grado más o menos acentuado de sensibilidad. Las sensaciones que provienen de las terminaciones periféricas de dichos nervios son casi siempre independientes de estímulos externos, y, por el contrario, dependen con regularidad de las condiciones somáticas inherentes al organismo. Por eso han sido designadas en conjunto con la denominación de sensaciones internas o sentimientos orgánicos. Afectan además de manera refleja, mediante los co-

rrespondientes nervios centrífugos, al resto de organismo, ejerciendo una acción reguladora sobre todas las funciones orgánicas, sean vegetativas, sean de relación.

Por otra parte, los psiquiatras, que se encuentran frecuentemente con perturbaciones de la cenestesia, han contribuído asimismo con numerosos trabajos a la elaboración del concepto. Ribot, Dumas, Janet Sollier se ocuparon del sentimiento cenestésico y de sus múltiples perturbaciones. Y, finalmente, los recientes estudios sobre fisiología y patología de las glándulas de secreción interna han hecho ver las relaciones entre el tono y composición humoral con factores endocrinos o sin ellos, y el sentimiento de la personalidad. De esta manera se ha venido constituyendo el concepto hoy imperante e indiscutido de la sensibilidad específica de los órganos, motivo de sentimientos y origen de reflejos orgánicos.

II

Constantemente la esfera de la sensibilidad visceral ha sido considerada aparte de la esfera intelectiva, como formando dos mundos aparte. Esto es clásico; responde a ello la separación del concepto de alma y de cuerpo, de espíritu y de funciones, de fisiología y de psicología. Boerhaave afirmaba que es el hombre *simplex in vitalitate, duplex in humanitate.* Bichat describió un sistema nervioso de la vida vegetativa y otro de la vida de relación. Desde entonces la noción dualista ha venido imponiéndose a todos bajo las más distintas formas.

Stahl, no obstante, desde un punto de vista espiritualista, había intentado la unificación. Por la observación precisamenta de las coordinaciones digestivas, que han sido de nuevo el punto de partida para las tendencias unificadoras presentes, y ante el espectáculo de la adecuación funcional de las mismas, comparable, referible por su acción a los actos voluntarios, buscó explicar la fisiología por las cualidades del alma. Mucho más tarde ha habido otras y numerosas tentativas de explicación recíproca, de explicación materialista, de comprender las funciones psíquicas por la fisiología; pero siempre sería cosa aparte la inervación visceral de la que cuida de las funciones de relación, bajo la influencia perdurable de los anatómicos, particularmente de Bichat.

Es así como se ha considerado siempre el conocimiento como proce-

dente de las adquisiciones sensoriales. Al mundo exterior nos asomamos nada más que por la vía de los sentidos, y éstos funcionan independientemente de las actividades orgánicas. La fisiología nada tiene que ver con la formación de los conceptos; nuestro mundo interior es algo completamente destacado y ausente del mundo externo; el hombre, dual en su humanidad, vive su vida vegetativa independientemente de su vida intelectual.

Y con todo, la observación más simple nos demuestra que no hay tal independencia: nuestras sensaciones, nuestras representaciones, nuestros juicios, hállanse afectados por una solidaridad estrecha con la actividad de nuestros órganos. Basta una pequeña modificación de la crasis hemática, una perturbación funcional de diverso orden, acaso bien leve, para que nuestros conceptos racionales y nuestros actos voluntarios cambien por completo. De igual modo, afectos morales de orden puramente intelectual influyen sobre las más distintas funciones.

Ha sido Turró, hace ya cerca de veinte años, quien afirmara la intervención de la inervación interna, orgánica, visceral, intersticial, en la constitución del conocimiento, y es incomprensible cómo sus intuiciones geniales no hayan conseguido mejor fortuna. Spencer había entrevisto que a partir de lo interno, de lo fisiológico, nutritivo, se obra sobre lo externo, como condición previa a toda reacción ante las influencias exteriores, y que, por ende, siendo uno de los medios más importantes de actuar sobre el mundo ambiente el acto consciente voluntario, lo puramente orgánico había de ser de mucha importancia en la elaboración de los mecanismos intelectuales; pero nadie había marcado con precisión la solidaridad funcional de la esfera orgánica con la intelectiva, la intervención de la primera en la constitución del conocimiento y en el modelado de los actos consiguientes. Nuestros órganos, al funcionar, al nutrirse—funciones y nutrición esenciales a la vida misma—imponen las nociones fundamentales a nuestra inteligencia sobre las que se insertan los datos que trabajosamente van adquiriendo los sentidos externos por los más diferentes mecanismos.

Existen relaciones, las más íntimas, entre la esfera de la inervación visceral y la intelectiva; no hay dos sistemas nerviosos distintos e independientes, sino formaciones particulares de diferente antigüedad filogénica, con las correspondientes propiedades anatómicas y fisiológicas. El mundo orgánico es el punto de partida del mundo de la inteligencia y de

la voluntad; mecanismos éstos, la inteligencia y la voluntad, bien eficaces, de aptitud en la vida, y garantía, por lo tanto, de persistencia; pero nada distinto y aparte del funcionamiento fisiológico.

III

En la suma obscura de la sensibilidad interna, de la cenestesia, hay que contar como muy importante, como la más importante sin duda, con la sensibilidad trófica, aquella que responde a cambios de estado químico de los órganos. Este sector de las recepciones sensitivas ha sido poco estudiado. Hay sentidos externos, estimulados por condiciones correspondientes a la composición química de los objetos y que dan noticia al sensorio de propiedades en relación con dicha composición química y, en consecuencia, que aportan datos correspondientes a la constitución material de los cuerpos: el gusto, el olfato, ciertas cualidades táctiles. Los seres inferiores, de otra parte, responden antes a estímulos químicos que a los físicos, lo que es prueba de su sensibilidad a modificaciones en la composición química del medio. Además, toda la materia viva responde ágilmente a los cambios de concentración del ion hidrógeno, a la acidez o a la alcalinidad de las soluciones, cualidad que más se acerca a lo propiamente químico que a las propiedades físicas.

De igual manera que existe una sensibilidad externa que se conmueve por estímulos de orden químico, danse también modalidades de la sensibilidad interna, afectadas por la situación química de los órganos, la sensibilidad trófica. Derivan de esta sensibilidad los sentimientos defectivos, de hambre y de sed, y probablemente también otros sentimientos todavía no bien determinados, como ciertas sensaciones respiratorias, sueño, afectos que dan lugar a la impulsión sexual, afecciones en general, etcétera. Por la acción sobre determinados receptores en los órganos, y seguramente también por la influencia local de la sangre sobre ciertas formaciones nerviosas, nacen los correspondientes sentimientos, que llegan a desenvolverse, en el término de la serie, en verdaderas sensaciones, tan claramente discriminables si cabe como las sensaciones externas.

Además de esto, las influencias tróficas dan lugar a reflejos que aseguran la regularidad del metabolismo y que intervienen en el desenvolvi-

miento de diferentes funciones. En particular, la descarga de reserva es condicionada por las excitaciones químicas en los órganos.

Esto es lo que nosotros hemos querido demostrar para dar base experimental a la doctrina: probar, por ejemplo, que el centro regulador de la glucemia, el centro de la picadura, es afectado por corrientes aferentes, que proceden de los órganos y que cierran el reflejo, de origen interno y de efectos asimismo interno, glandular, hepático, trófico. Y, en efecto, la inanición local es causa de descarga de glucógeno por vía nerviosa; el excitante específico del reflejo glucemiante es la falta de glucosa en el medio que baña los tejidos. Este reflejo trófico tiene los mismos caracteres, absolutamente, que los reflejos de la vida de relación, especificidad y adecuación.

La sensibilidad de todos los tejidos, y en particular del sistema nervioso, y más especialmente todavía de las regiones en que se centraliza el gobierno de la respiración, de terminaciones intersticiales y de agrupaciones neuronales a la concentración de hidrogeniones, muestra una serie de ejemplos más de sensibilidad a los cambios químicos del medio. También hemos intentado probar los efectos de los cambios en la acidez sobre terminaciones que debían ser específicamente sensibles a ello, y pensamos en las terminaciones respiratorias del vago. Las diferencias de concentración en carbónico del aire respirado, del aire alveolar, son sentidas por los nervios sensitivos del árbol respiratorio antes de que influyan en la concentración hemática y consiguientemente sobre los centros respiratorios.

Existen, pues, receptores propioceptivos e intraceptivos, intersticiales, de los tejidos, de los órganos, como existen receptores exteroceptivos sensibles a los cambios químicos del medio correspondiente. Por esta sensibilidad al estado químico de los órganos se explica la sensibilidad trófica y el punto de partida de las sensaciones tróficas y de los mecanismos reflejos, que tanto papel desempeñan en la regulación del metabolismo y de las funciones en general.

IV

Hay dos órdenes distintos de sensibilidad: la que obedece a las impresiones producidas por variaciones en el medio exterior, variaciones de distinta clase, y que pueden afectar lo mismo a los sentidos externos pro-

piamente dichos que a las terminaciones propioceptivas, como, por ejemplo, las laberínticas, y la sensibilidad de los órganos de la vida interior, y ambas se hallan estrechamente relacionadas y se desenvuelven según los mismos mecanismos. La primera, en general, da lugar a sensaciones claras y perfectamente discriminables, en virtud de la facilidad con que las corrientes centrípetas procedentes de los órganos sensoriales llegan a los centros y a la capacidad de reacción frente a tales impresiones de determinadas formaciones del sistema muscular de la vida de relación. La sensibilidad interna, en cambio, suministra ordinariamente impresiones más vagas, difíciles de individualizar y definir clara y distintamente, por la complicación y escalonamiento de las vías aferentes y por no disponer el sujeto de medios de reacción voluntaria y consciente en relación con tales aportaciones sensitivas. Pero una y otra clase de impresiones, sobre hacerse con mayor o menor perfección presentes a la conciencia, pueden ser origen de reflejos equivalentes: reflejos o receptores externos e internos.

En su mayor parte, la vida vegetativa no resuena en la conciencia, se desenvuelve por debajo de su umbral, asegurando la regularidad de la nutrición y de las funciones en general por el juego de innumerables acciones reflejas. Cuando la intervención de tales reflejos no es suficiente, entonces las corrientes aferentes llegan hasta los centros superiores, y aparecen de manera más o menos límpida las correspondientes sensaciones. Al fin y al cabo, es lo mismo que sucede en el caso de la vida de relación. Existe, en efecto, una cenestesia de la vida intelectiva y sobre ella se destacan unas cuantas sensaciones que se hacen plenamente perceptibles y que despiertan el acto querido y a plena conciencia con entera responsabilidad. Por fuera de la conciencia, en la vida intelectiva, se da una multitud imponderable de actos coordinados reflejos, más o menos evidentes, que responden siempre a una exacta adecuación.

V

En estos últimos años se ha vuelto a considerar el estado afectivo del organismo en relación con los estudios endocrinológicos; se ha visto que el factor humoral es de mucha importancia en la constitución de la personalidad, y que lo químico resuena con toda evidencia sobre el sensorio mismo; que el temperamento es cosa puramente fisiológica. Entre nos-

otros, han sido Marañón y Pittaluga quienes con mayor lucidez y precisión se han ocupado del asunto. La fórmula química de nuestros humores y tejidos influye en primer término y en lo más profundo sobre la actividad de nuestros centros nerviosos, aun los más altos, y, por ende, en la formación de nuestros conceptos y en el desarrollo de nuestras acciones. Véase cómo se confunde aquí también la intervención humoral con la nerviosa.

La emoción en sus distintas formas, la angustia, la euforia, hallan su origen en el estado de los órganos y particularmente en sus cualidades nutritivas, tróficas, siempre las fundamentales en la vida. De lo químico se asciende a lo nervioso, lo mismo en nuestra vida cotidiana que en progreso filogénico, y así sabemos hoy que esos estados que se conocieron ya desde Boerhaave con el nombre de afecciones tienen una profunda raíz fisiológica, arrancan del mismo funcionamiento de los órganos.

Y estas afecciones son ante todo modalidades de la sensibilidad, de la sensibilidad interna, trófica, dimanantes de la nutrición de los tejidos y de la situación funcional de los mismos. El apetito, dice Spinoza, no es otra cosa que la esencia misma del hambre, de cuya naturaleza resultan las cosas, los actos que sirven a su propia conservación.

La cenestesia interna se manifiesta primero por un puro estado afectivo, el tono temperamental, tan bien definido por Spinoza y Maine de Biran. Tono afectivo que no ha de dar lugar precisamente a estados conscientes, sino sumarse a la masa obscura e indistinta de la cenestesia. Dice el primero: «Que tenga conciencia el hombre de su apetito o no la tenga, no quiere ello decir de ningún modo que el apetito deje de serlo»; y así pone en serie el apetito, la impulsión, el deseo y la voluntad. «El deseo es un apetito que se hace consciente.» Y afirma Maine de Biran: «La parte de nosotros sobre la cual somos completamente ciegos se halla formada por este conjunto de impresiones afectivas, que nacen inmediatamente, sea de las disposiciones variables de la sensibilidad interna, sea del temperamento fundamental, de lo que llamamos el carácter. Tales disposiciones, variables o fijas, asocian sus productos no percibidos al ejercicio de los sentidos, impregnando así los objetos o las imágenes de ciertos colores, de ciertas modificaciones afectivas que parecen serles propias y adherentes.»

Se dan estados afectivos profundos, primitivos, que son originariamente inconscientes en el individuo y en las especies, del todo incons-

cientes, y que sólo más tarde se suman al caos confuso de las impresiones cenestésicas. Mucho antes que ningún sentido externo se haya despertado al mundo exterior, haya sido puesto en juego por sus naturales excitantes, actúan ya las impresiones internas de los órganos, las únicas en ejercicio en los animales inferiores, y, en el caso del hombre, durante la vida intrauterina y en los primeros meses, antes de organizarse las impresiones sensoriales externas.

Del tono afectivo se destacan sentimientos ya definidos, los sentimientos cenestésicos, que son cosa distinta de las sensaciones internas. Los sentimientos cenestésicos son conscientes, aun cuando no se presenten destacados como sensaciones; dan lugar a los impulsos, a las tendencias, a los apetitos percibidos, a los deseos; nos mueven a la realización de los actos fisiológicos, a la ingestión alimenticia, a la unión sexual, al descanso por la fatiga, al sueño, etc., constituyen el puente entre la afección y la sensación clara y distintamente discriminada, y aun entre los sentimientos cenestésicos se dan grados, desde la penumbra subconsciente hasta la percepción definida del sentimiento, en relación siempre y con su matiz especial, según el tono afectivo. Llevan los sentimientos cenestésicos al cumplimiento de las necesidades orgánicas, provocando actos voluntarios, algunas veces con una tal violencia, que la razón no lo puede impedir. Forman la base de la personalidad psíquica y moral, y tienen, como se ve, una honda, una difusa raíz fisiológica.

Buena parte de la cenestesia se halla constituída por tales sentimientos. Claro que ellos no son toda la cenestesia, porque los mismos sentidos externos contribuyen a esa niebla fluctuante, que es el sentimiento íntimo de la personalidad; pero no hay duda de que la cenestesia, ni es totalmente el tacto interior de Weber, ni tampoco traduce el estado de actividad de los órganos, como creyeran Henle y Peisse, sino que resulta de todo esto y además de muchos otros factores, y en primer término de la sensibilidad de los órganos, que revelan por ella su funcionamiento y su nutrición. Caracteriza la cenestesia la nota individual que la distingue. Como ha notado Ribot, distingue al sentimiento cenestésico el que se percibe como propio del sujeto, como el basamento de la personalidad. Es, en una palabra, el sentimiento de que existimos, con una nota afectiva particular, agradable en el perfecto funcionar orgánico: la euforia fisiológica.

De igual manera que se pasa de la afección, del apetito inconsciente al sentimiento cenestésico, como en un alba, al clarear la mañana, de la noche al día, así también se distingue el sentimiento en sus múltiples formas, el apetito percibido, la tendencia, la sensación vaga y difusa a la sensación interna, viva, violenta, placentera o dolorosa, tan definida tal vez como pueda serlo la sensación externa. Tales, las sensaciones de hambre y sed intensas, las sensaciones del órgano sexual, la fatiga pronunciada, los dolores viscerales, etc. Notas, todas éstas, perfectamente limitadas y de matiz bien definido y que, además, se localizan con exactitud. Suelen estas notas acompañarse de factores fisiológicos diferentes principalmente, como las sensaciones externas, musculares. Tal se ve en el caso de la sensación de hambre localizada, rítmica, en la cual se dan las contracciones gástricas descubiertas por Cannon y Washburn; en la coincidencia del placer sexual en su máxima y característica intensidad con las contracciones de la eyaculación; en las algias orgánicas, por cólicos, etc. Todas ellas son notas que se destacan de la cenestesia, momentos de la sensibilidad interna que se muestran con toda claridad y perfectamente distintas, rasgando la bruma de las afecciones y del sentimiento cenestésico.

Hay, pues, una gradación sucesiva, un continuo progresivo en la sensibilidad interna; cosa que se da de igual manera en la sensibilidad exterior. Se pasa de lo que es puramente orgánico, químico, humoral, a lo que es propiamente nervioso, a las manifestaciones más altas del funcionamiento nervioso, constituyéndose la unidad fisiológica y relacionando, por otra parte, la sensibilidad orgánica, esplácnica, simpática, visceral, con la sensibilidad propiamente dicha. No es maravilla que en la constitución de los conceptos, en la formación del conocimiento, intervenga en primer término y por mecanismos originariamente inconscientes—la personalidad consciente no se va formando hasta tanto no se elabora el conocimiento de lo real externo, como de la realidad interior—lo que es primitivo y fundamental en la vida, la función de los órganos, la nutrición, manifestándose por su sensibilidad propia, por su sensibilidad interna y más particularmente por su sensibilidad química, la que provoca el estado trófico de los tejidos.

Constituye todo esto una masa de procesos que de ninguna manera ha de olvidar el psicólogo, una vez convencido de que el espíritu es algo que no se puede concebir como insolidario de la vida, de la función, de

los órganos, y de que no se hallarán respuestas adecuadas a muchos de los problemas, a los más importantes problemas de la psicología, mientras no se considere esta ciencia como ligada indisolublemente a la fisiología; hasta que no se omita la importancia cada día más evidente de la sensibilidad interna, de la sensibilidad trófica, origen de sentimientos y sensaciones y punto de partida de reflejos integradores y reguladores.

SUR L'HISTOGÉNÈSE DE L'ÉMAIL DENTAIRE

PAR

A. PRENANT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Nous ne possédons encore, sur l'histogénèse de la dent et particulièrement sur celle de l'émail, que des renseignements tout à fait insuffisants. Il y a à cela plusieurs raisons.

C'est que d'abord les histologistes de métier se sont en général désintéressés de l'étude de l'histologie et de l'histogénèse des dents, abandonnant le plus souvent cette étude aux dentistes eux-mêmes. Or, ceux-ci ont généralement abordé les questions d'histologie et d'histogénèse dentaires avec des connaissances de technique histologique qui ne leur permettaient pas de dépasser des résultats topographiques en pénétrant dans le domaine cytologique, et ils ont entrepris ces recherches avec un esprit imparfaitement ouvert aux idées de l'histologie générale, n'envisageant le sujet qu'au point de vue étroit de l'histologie dentaire. Et cependant le problème est digne de l'intérêt des histologistes, à cause de son retentissement sur les questions générales de l'histologie morphologique.

Une autre cause de l'insuffisance de nos connaissances en cette matière réside dans les difficultés techniques que présente l'étude des dents, plus grandes peut-être que pour n'importe quel autre tissu ou organe. Sans vouloir les indiquer ici, je me bornerai à dire qu'elles sont telles que, dans l'insécurité des effets de la technique, nous ne pouvons prétendre encore qu'à décrire quelques images assez disparates sans pouvoir les relier en une série histogénétique continue.

J'ai cependant observé un certain nombre de faits qui autorisent, je crois, les conclusions et les considérations générales qui suivent et auxquelles je dois me borner dans ce court article [1].

[1] Un mémoire *in extenso*, consacré à l'histogénèse de l'émail, paraîtra ultérieurement dans les *Archives de Morphologie générale et expérimentale*. Je renvoie pour la bibliographie et pour l'illustration des faits à ce mémoire.

Mes observations sont limitées exclusivement pour le moment aux mammitères (chat nouveau-né, jeunes individus de souris, rat, hérisson). Bien que j'aie étudié sur mes préparations le développement de l'ivoire aussi bien que celui de l'émail, il ne sera question ici que de ce dernier. Quoique mon étude ait porté sur l'histogénèse de l'organe de l'émail tout entier, je ne retiendrai dans cet article, comme les plus importantes, que les conclusions concernant les adamantoblastes et leur rôle dans l'adamantogénèse.

I.—Conclusions principales.

1° J'établis un premier point, la ciliation de l'adamantoblaste. Les cils apparaissent, sur la face morphologiquement apicale des adamantoblastes (c'est-à-dire, celle qui est intérieure et tournée vers les odontoblastes), là où auparavant, en des stades plus jeunes, il n'y avait, pour séparer l'épithelium adamantoblastique du tissu conjonctif odontoblastique, qu'une simple membrane basale. Ces cils, d'abord rudimentaires, grandissent ensuite et forment à la surface de l'adamantoblaste une bordure ciliée que Lams [1] a niée à tort. Ils continueront à s'allonger, et ce seront eux qui seront les fils en quelque sorte conducteurs de la formation de l'émail. J'ai pu en effet déceler leur existence dans la couche d'émail de dents déjà très développées, dont ils traversent toute l'épaisseur; ils s'y présentaient comme des filaments très délicats, prolongeant des bâtonnets pédieux plus épais insérés par des corpuscules basaux sur la face apicale des adamantoblastes. Sur certaines préparations j'ai pu constater l'altération graduelle, due à une fixation défectueuse, de la précédente image. Les bâtonnets pédieux, devenus coalescents, formaient à la surface de chaque adamantoblaste un cône tronqué fibrillé, qui n'est autre que le prolongement de Tomes des auteurs. De même les cils ou filaments de la substance de l'émail, irrégulièrement agglutinés en faisceaux, forment les fibres grossières décrites par les auteurs sous le nom de «fibrilles de l'émail» et sous d'autres noms. Les prolongements de Tomes et les fibrilles de l'émail sont donc certainement des artifices de préparation.

[1] Lams: *Comptes rendus de la Société de Biologie*, vol. 83, 1920.

2° J'ai été amené, par l'observation de certains faits, à supposer avec certaines chances, je crois, d'être dans le vrai, que les adamantoblastes, avant de produire l'émail, participent à la formation de l'ivoire, du moins d'une partie de celle substance. La zone externe de l'ivoire que j'appelle ivoire externe, serait d'origine adamantoblastique, donc épithéliale; la zone interne ou ivoire interne, la plus considérable, demeurerait, ainsi qu'il est admis classiquement, de provenance odontoblastique, donc conjonctive. L'ivoire externe n'aurait d'ailleurs qu'une valeur représentative et ne s'accroitrait pas, tandis que la presque totalité de la masse de l'ivoire serait fournie par les odontoblastes. Mon opinion s'appuie sur les faits principaux suivants. Dans l'ivoire encore très mince on distingue deux zones: l'une externe (ivoire externe), l'autre interne (ivoire interne), de colorabilité différente par les réactifs du collagène; c'est à la limite de ces deux zones qu'apparaissent les premiers dépôts calcaires. Or, on constate que, avant le dépôt de la première couche d'émail, les cils des adamantoblastes s'enfoncent et se perdent dans la zone externe de l'ivoire. On observe souvent aussi que l'ivoire externe est décomposé en colonnes, dont chacune correspond à un adamantoblaste et le prolonge, comme si chacune était l'œuvre d'un adamantoblaste, et comme plus tard lors de la formation de l'émail chacun des prismes adamantins sera le prolongement d'un adamantoblaste. Enfin, en faveur de l'origine adamantoblastique de la zone externe de l'ivoire, on peut faire valoir que la face externe de la coque d'ivoire, sur des dents déjà très évoluées, se montre revêtue d'une bordure de petits poils courts et très serrés, qui ne sont autres que l'extrémité des cils des adamantoblastes qui traversent tout l'émail pour pénétrer dans l'ivoire ou au moins adhérer à sa zone la plus externe.

3° Quant à la genèse de l'émail, à l'adamantogénèse, les adamantoblastes y interviennent en tant que cellules sécrétrices et en tant que cellules ciliées.

Comme cellules sécrétrices, ils élaborent et déposent les matériaux destinés à l'adamantogénèse. Ces matériaux figurent à l'état d'enclaves dans les adamantoblastes. Ces enclaves se concrètent sur des chondriosomes répartis, comme dans les cellules épithéliales intestinales, en deux lots. Il y a d'une part un groupe diffus de chondriosomes et d'enclaves, qui est apical ou supranucléaire et qui a été décrit par la plupart des auteurs. Mais il existe en outre un groupe compact de chondriosomes et

d'enclaves, occupant une situation basale ou infranucléaire, qui n'a pas encore été décrit; il a le même caractère que le chondriome et les enclaves du stratum intermédium de la pulpe de l'émail. Les enclaves, notamment celles qui se déposent dans la région supranucléaire du cytoplasme, sont probablement de par leur aspect et leur colorabilité de deux ordres. Les unes sont de nature albuminoïde et correspondent aut matériaux organiques qui entreront dans la constitution de l'émail. Les autres sont sans doute formées par les sels calcaires; ce sont d'une part des vacuoles qui contiennent les sels calcaires dissous, détruits par la décalcification imposée par le mode de préparation; les autres sont des corps très colorables formés probablement par des substances albuminoïdes liées au calcium. Ce sont ces derniers qui à cause de leur ressemblance avec la substance définitive des prismes de l'émail, ont été qualifiés par les auteurs, depuis Spee, de globules d'émail. Mais leur identité avec l'émail lui-même ne pourra être affirmée que quand on aura décélé microchimiquement en eux le calcium. Or, les réactions du calcium n'ont pas été pratiquées sur ces enclaves, et je n'ai pas réussi pour mon compte à les obtenir sur des pièces non décalcifiées. D'ailleurs la microchimie du calcium n'est pas encore faite, et on ne dispose encore, pour déceler ce métal, que de réactions indicatrices et nullement spécifiques.

L'adamantoblaste intervient en outre dans l'adamantogénèse comme cellule ciliée. Par les cils et par les cadres cellulaires de l'épithélium adamantoblastique, incessamment prolongés, les adamantoblastes conduisent à destination les matériaux accumulés dans leur cytoplasma, pour en former les prismes de l'émail.

L'observation d'une série de points d'une même ébauche dentaire, où l'adamantogénèse est de plus en plus avancée, m'a montré que la substance adamantine se dépose en trois endroits différents: au contact de l'ivoire, là où la plupart des auteurs placent «la membrane préformative» dont je n'ai pas reconnu l'existence; le long de traits verticaux qui prolongent les cadres cellulaires, c'est-à-dire les limites intercellulaires; sur les filaments qui représentent les cils de la bordure ciliée. Les deux premiers dépôts formeront la paroi d'un compartiment, d'une fossette, dont le troisième sera le contenu. Il ne faut d'ailleurs pas opposer nettement contenant et contenu, car l'exacte localisation des dépôts dépasse souvent les possibilités de l'observation. Ce serait une conception grossière et peu conforme aux exigences de la chimie et surtout de la chimie physi-

que que de se représenter ces dépôts comme dus au transfert des enclaves adamantines sécrétées dans le cytoplasme de l'adamantoblaste. On doit plutôt se figurer que l'infiltration calcaire du corps de l'adamantoblaste se continue et s'exagère à l'extrémité de la cellule, atteignant là tous les organites, cadres cellulaires, cils, qui surmontent l'adamantoblaste; l'extrémité de l'adamantoblaste est la région où la dégénérescence calcaire portée à son maximum deviendra fonctionnelle et morphogène et produira le prisme de l'émail.

Des coupes transversales et obliques de l'épithélium adamantoblastique et de l'émail montrent clairement que le prisme de l'émail est le prolongement pur et simple de l'adamantoblaste. On y voit la substance interprismatique se continuer avec les cadres ou limites cellulaires des adamantoblastes, tandis que le corps même du prisme s'est formé par dépôt de substance adamantine autour du faisceau des cils, comme dans un bâton de sucre candi la cristallisation s'est faite autour du fil qui forme l'axe de ce bâton.

II.—**Considérations générales.**

De toutes les questions d'histogénèse, celle de la dent est parmi les plus fécondes en enseignements généraux. C'est qu'ici, dans l'ébauche dentaire, sont réalisées des conditions de développement particulières à peu près sans autre exemple. Deux espèces cellulaires, l'une épithéliale, l'adamantoblaste, l'autre conjonctive, l'odontoblaste, dont l'histoire de tous les développements normaux aussi bien que pathologiques nous montre l'antagonisme, se font vis-à-vis et s'adossent, séparées seulement par une membrane basale ou limitante. C'est vers cette membrane que sont orientés les pôles de différenciation de ces cellules; c'est suivant le plan de séparation que figure la membrane basale, de chaque côté de ce plan, que s'accumulent les potentialités évolutives de ces cellules. La membrane basale devient la zone neutre qui servira de terrain aux deux éléments pour la mise en liberté de leur potentiel évolutif. La membrane basale, qui objectivement et pratiquement ne se traduit que par une simple ligne, résume cependant en elle, comme Studnicka [1] se l'est représenté avec

[1] Studnicka: *Anat. Anzeiger*, Bd. L, 1917, et *Zubri Lekarscvi*, vol. 15, 1915.

raison, les rapports de connexion entre les deux cellules, et contient en quelque sorte en puissance les cytoplasmes qui les unissent. De chaque côté d'elle les deux cellules sont en équilibre. Elles maintiennent cet état d'équilibre en s'affrontant par des prolongements: des cils de la part des adamantoblastes; des cils peut-être aussi au début de la part des odontoblastes, comme je crois l'avoir observé dans certaines préparations, et en tous cas plus tard des prolongements spéciaux des fibres de Tomes. C'est dans la suite encore par une réaction d'équilibre que les deux couches cellulaires adamantoblastique et odontoblastique, donnant libre carrière à leur évolutilité, produiront à leur surface active les deux substantances dures et calcifiées, l'émail et l'ivoire. Là où, comme à la face postérieure de l'incisive des Rongeurs, les odontoblastes sont seuls développés et les adamantoblastes rudimentaires, la membrane basale s'épaissit et se transforme directement en ivoire, par une simplification et abréviation de développement.

Les odontoblastes, comme on le sait, se différencient après les adamantoblastes; leur différenciation se fait à l'image de ceux-ci, dont ils sont comme le reflet conjonctif à travers la membrane basale. L'organe adamantin, globalement considéré, est, on l'admet, le modèle épithélial à l'intérieur et à l'abri duquel la papille dentaire s'organise pour produire l'ivoire. Cette conception morphogénétique doit être, d'après mes observations, transportée sur le terrain cellulaire; on peut dire alors que les cellules épithéliales, les adamantoblastes, dirigent la formation de l'ivoire par les odontoblastes. J'ai même apporté des faits, relatés plus hauts, qui autorisent l'idée d'une participation directe des adamantoblastes à la formation de l'ivoire, de sa zone externe du moins ou ivoire externe. Il pourra paraître hérétique d'admettre, devant le dogme de la spécificité des feillets, qu'une même substance collagène, l'ivoire, puisse tirer origine à la fois d'un élément épithélial et d'un élément conjonctif. Mais il ne faut pas oublier que la formation hétérogène de l'ivoire externe a pour théâtre la membrane basale, c'est-à-dire une zone neutre, au niveau de laquelle il ne peut y avoir que confusion de pouvoirs entre les adamantoblastes et les odontoblastes et où il est presque logique d'admettre que tous deux puissent concourrir à l'édification d'une même substance.

La comparaison de la dentinogénèse et de l'adamantogénèse offre, à côté de différences qu'explique celle du point de départ, des ressemblances qui doivent être soulignées. La formation de la dentine, que j'ai

étudiée mais que je ne décris pas ici, est une transformation collagène du protoplasma de la zone superficielle de l'odontoblaste. Elle se fait à partir des cadres cellulaires, de telle sorte que l'ivoire formé a la figure d'un cône creux dont le bord ouvert répond à la ligne intercellulaire: la fibre de Tomes est le reste du protoplasme cellulaire échappé à la transformation. L'ivoire a donc la signification, adéquate aux idées reçues sur la genèse des tissus conjonctifs, d'une substance intercellulaire.

Quant à la formation de l'émail, l'adamantoblaste y prend part comme cellule sécrétrice et ciliée. En tant que cellule sécrétrice, il élabore des matériaux qui s'accumulent à sa face interne, où la dégénérescence calcaire atteignant son maximum donnera lieu au prisme de l'émail. En tant que cellule épithéliale ciliée, l'adamantoblaste assure, par ses cadres cellulaires et par ses cils incessamment prolongés, les directrices suivant lesquelles se feront les dépôts de substance adamantine. De l'infiltration calcaire de ces cadres et de ces cils résultera une colonne creuse qui aura pour base première les cadres cellulaires, et une tige centrale formée autour d'un faisceau de cils comme axe. Par la calcification du cadre cellulaire, l'émail aura, comme l'ivoire, la signification d'une substance intercellulaire. Dans la tige centrale, le faisceau des cils, comparable à la fibre de Tomes de l'ivoire, demeurera comme un organe fondamental, comparable à celui qui dans la cupule terminale du labyrinthe, dans les cônes et bâtonnets de la retine, dans la copule du pédoncule des Vorticelliens, dans la soie des Annélides, dirige et conduit les substances à destination et assure l'architecture de l'ensemble.

TEORÍA VASCULAR Y GÉNESIS DE LA MIOPIA

POR

GALO LEOZ ORTÍN

La miopia, conocida ya por Aristóteles y perfectamente estudiada hoy como defecto de refracción, el más trascendental según mi criterio, ametropia que se caracteriza porque la distancia focal principal del aparato refringente es más corta que el eje anteroposterior del ojo, puede ser hereditaria, dependiente de procesos flogísticos oculares, o reconocer como causa *única* el trabajo ocular, por cuya razón llamamos a esta última variedad *profesional*, de la cual me ocuparé exclusivamente.

Discutible es en realidad la existencia de la miopia profesional como variedad pura, y yo estimo que es equivocadamente comprendida en su etiología y patogenia; mas sean cuales fueren las razones científicas en las que se apoye, prácticamente, por lo que la experiencia nos enseña, a los hechos tenemos que atenernos y admitirla de buen grado.

Interminable sería la reseña y desmenuzamiento de las estadísticas que así nos lo demuestran; pero ni los creo necesarios, ni es mi propósito argumentar en pro o en contra de la misma, y sólo apuntaré como datos los imprescindibles y definitivos de las estadísticas suizas, que dan entre todos los reclutas un total de 7,86 por 100 de miopes, mientras que en el grupo exclusivo de los campesinos baja la proporción a 4 por 100, casi la mitad, y los correspondientes a la población masculina en general, que da la mayor cifra de miopia profesional, 45 a 43,60 por 100, entre los abogados, notarios y médicos; la menor, 4,50 a 2 por 100, entre los campesinos, albañiles, herreros, carreteros, etc., etc., y como intermedias, 32 por 100, los estudiantes, y 17 por 100 los comerciantes y banqueros.

Esta miopia, que se manifiesta con más frecuencia a los quince años, suele estacionarse muy pronto y no crecer más allá de los veinticinco, en cuya edad ya habrá alcanzado su máximo desarrollo (8 ó 10 dioptrias); siendo muy interesante la influencia de la edad en relación con la inten-

sidad del estudio, pues las escuelas elementales de Breslau dan 7 por 100 de miopes y 60 por 100 la Universidad; 79 por 100 los estudiantes de cura de Tubingue (la mayor parte hijos de campesinos o artesanos), y 100 por 100 los del último año de los liceos de Heidelberg.

En realidad, estas cifras extractadísimas no necesitan comentario. Se ve que es indiscutible la intervención del trabajo en la génesis de la miopia, aunque algo se haya exagerado en la diferencia del porcentaje entre las clases que ejercen profesiones liberales y oficios que requieren un esfuerzo visual sostenido, y los campesinos, cuyo número de miopes se calcula, como hemos visto, aproximadamente en la mitad. Pues hay que tener en cuenta que muchos labradores, jornaleros, pastores, arrieros, etcétera, y, en general, la mayor parte de la gente de pueblos y aldeas, lo mismo que muchos obreros de las grandes poblaciones, no reclaman remedio para sus ametropias, o porque las pasan inadvertidas, o porque se habitúan a ellas, restando de las estadísticas un número considerable de miopias, y con ellos las circunstancias de su adquisición y desarrollo, de su mayor o menor grado y de sus particularidades evolutivas, y que no pocos de los llamados miopes profesionales lo hubieran sido también aunque no se hubieran dedicado más que a la *tranquila contemplación de las estrellas.*

Pero supondría un desconocimiento total del asunto dudar del influjo profesional, manifiesto en todas las naciones y bien demostrado, sobre todo, por las pacientes observaciones de H. Cohn.

¿Cuáles son sus causas? Muchas son las admitidas y numerosas las opiniones sobre el particular; pero quien creyera averiguada la etiología de estas miopias, y explicada su patogenia, sufriría un desencanto al enterarse de que todo está basado en suposiciones, siquiera algunas, y aun bastantes, estén muy bien fundamentadas y sean prueba de la sagacidad y el espíritu observador de los que las sustentan.

Lo único indudable es que abundan más en unos países que en otros; que aumenta el número y el grado con la intensidad del estudio y con la edad, así como con la mayor delicadeza de las profesiones que obligan a un trabajo de cerca; de donde se deduce que la civilización es un motivo importante de miopia, pues al mismo tiempo sabemos que se padece más en Inglaterra, Alemania, Suiza, Austria, Italia del Norte, el Japón, América inglesa, franceses de origen ibérico, etc., las naciones más adelantadas como vemos; que la raza judía es la más castigada por esta ametropia (en

las escuelas sionistas de Inglaterra es ocho veces mayor su número que en las otras escuelas nacionales), convenciéndome estos hechos de que deben tomar buena parte la herencia en su génesis y toda la serie de circunstancias que la lógica deduce que deben intervenir en consecuencia como son las que se relacionan con las condiciones higiénicas del trabajo en las escuelas, universidades, talleres y oficinas, y las particularidades anatómicas, fisiológicas y patólogicas locales de cada individuo.

La costumbre de acercarse demasiado al papel para escribir o al libro para leer o estudiar (por la razón de que tanto mejor se ve una cosa cuanto mayor es el ángulo visual dentro del cual aparece); las posiciones viciosas; la impresión en papel satinado y en letra menuda; la poca iluminación y la mala disposición de la misma; la posición inclinada de la cabeza y el trabajo excesivamente sostenido; la conformación craneal dolicocéfala, y, como consecuencia o independiente de ella, la mayor longitud y el aplastamiento de la órbita, y la órbita pequeña; la mayor distancia interorbitaria; la configuración ovoidea del globo ocular con el polo posterior de radio menor; la falta de protección o apoyo del mismo, por la oponeurosis de Tenon; el trabajo mayor de dicho polo o casquete, por su exposición más directa y continua a la acción de la luz; su mayor blandura congénita; la cortedad del nervio óptico; la insuficiencia de los rectos internos; el espasmo del músculo acomodador; el astigmatismo; las manchas corneales, cicatriciales o no; las queratitis intersticiales y ulceraciones crónicas; la turbieza de los medios refringentes; las iritis o iridociclitis, y otras varias que ya no creo necesario mencionar; todas estas circunstancias, defectos o afecciones se consideran causas de la elongación del ojo en la miopia llamada funcional, a las cuales tal vez tengamos que sumar otras dependientes más o menos directamente de perturbaciones endocrinas.

Limitada por imperiosas circunstancias la extensión de este trabajo, es de todo punto imposible ni aun la reseña más ligera de la anatomía patológica de estas miopias, que he debido suprimir, así como el estudio crítico de su etiología y patogenia, fundamento importante de mi tesis; y tengo que sintetizar sin un razonamiento convincente, diciendo: que muchas de las causas enumeradas no pueden considerarse como tales ni pueden obrar de la manera ideada para explicar su acción, y que aun suponiendo que todas ellas puedan determinar, en virtud de una acomodación y una convergencia exageradas, tracciones de la coroides, congestiones y

aumento de la presión intraocular, sostenida también por las presiones musculares extrínsecas, no explican cómo la elongación del ojo se hace preferentemente a expensas del casquete o polo posterior, ni en virtud de qué mecanismos las lesiones de coroides, retina y esclera tienen predilección por ese mismo hemisferio y aun por el área temporal del mismo; siendo aún mucho más difícil comprender por qué razones no han de ser miopes todos aquellos individuos que se encuentran en las mismas aparentes circunstancias, y por qué, aun entre varios sujetos de condiciones análogas y de trabajos idénticos, se desarrolla de una manera tan desigual la miopia, escogiendo caprichosamente a unos sí y a otros no.

¿Dónde encuentro yo, pues, la causa verdadera de la miopia profesional?

Más que por propia y espontánea iniciativa, porque no me convencían las soluciones propuestas, que yo había estudiado y que veía repetidas siempre, así, como si se tratara de algo indiscutible, me preocupaba no poco esta cuestión, y después de meditados estudios y minuciosas observaciones, fundándome en la constancia de las lesiones vasculares de la coroides posterior y en las particularidades de la coroides normal, ya en 1919, durante el primer Congreso Nacional de Medicina y con motivo de la discusión del tema oficial «La Miopia: sus variedades y tratamiento», encomendado a los notables oftalmólogos señores Menacho, de Barcelona, y Blanco (D. Tomás), de Valencia, dije entre otras cosas, lo que sigue:

«De no haber abundado tanto la materia en este Congreso, yo hubiera presentado una comunicación con el título de «Teoría vascular y génesis de la miopia»; pero lo dejo para otra ocasión, y no diré sino aquello que me permita el escaso tiempo de que dispongo. Muchas veces el proceso de refracción es idéntico en ambos ojos, y, sin embargo, la visión es tan desigual, que, desde luego, pensamos en que algo muy particular debe ocurrir en el ojo peor, aparentemente tan íntegro como el otro. En seguida se me ocurre pensar que las causas generales (herencia, mala alimentación, excesos profesionales, etc., etc.) han debido obrar por igual en ambos ojos, y cuando buscamos los motivos de tan distinta visión en las lesiones de fondo, nos encontramos con que éstos acusan también tan enorme diferencia, que desechamos en redondo todas las explicaciones etiológicas conocidas. Como consecuencia, entre otras observaciones, de tres casos de hemorragia macular *miópica* unilateral, en miopes profesio-

nales de idéntico grado en ambos ojos, tengo para mí, que la arterioesclerosis local es causa de las miopias y de la diferente intensidad de las lesiones en ojos de la misma refracción.»

Mi experiencia hoy es mayor y más cuidadosamente atendida, y me ha servido para afianzar mi manera de pensar de entonces.

La coroides es una membrana tan esencialmente vascular que pudiéramos sintetizar su estructura diciendo: que se compone de una malla apretada de vasos estratificados por calibres y de menor a mayor, de dentro afuera. Pero algo más, aunque sea muy poco, tengo que decir, así como también de la circulación general del ojo entero, con objeto de mostrar con alguna precisión lo que yo pienso que es el motivo fundamental de la miopia.

Para su mejor estudio, en la coroides se consideran una primera capa o membrana basal homogénea, unida fuertemente a la lámina cribosa de la esclera, compuesta de fibras colágenas y elásticas, sobre la cual descansa el epitelio pigmentario (compuesto de células exagonales unidas en mosaico por un cemento sin pigmentar, y cuyas prolongaciones se entremeten entre los artículos externos de bastones y conos); la coriocapilar o malla finísima de las últimas arborizaciones vasculares; un extracto o membrana conjuntiva intervascular; otra capa, vascular media, de arteriolas terminales y venas iniciales, y otra más grosera constituída por las primeras divisiones de las ciliares cortas y los torbellinos o venas verticosas. Estas distintas capas están comprendidas en un tramado de fibras colágenas muy abundantes y de fibras elásticas, y los espacios intervasculares rellenos por las células pigmentarias o cromatóforas, que no existen en la coriocapilar y que abundan mucho en las capas externas.

Entre coroides propiamente dicha y la esclerótica existe otra capa supracoroidea, sin vasos propios, pero que sirve de paso a vasos y nervios, en la cual son numerosos los cromatóforos, considerada por muchos como un espacio linfático.

El riego sanguíneo ocular está dispuesto de tal manera que atiende a su rica nutrición sin perturbar la transparencia de los medios ni, de una manera manifiesta, el funcionamiento del aparato sensorial, maravilloso y delicado.

Prescindiendo de los vasos conjuntivales, todas sus arterias proceden de la oftálmica: la central de la retina, que consideramos como terminal,

de la que no nos ocuparemos sino accidentalmente, y las ciliares. Estas podemos distribuirlas en dos grupos: las cortas posteriores, de un lado, y las ciliares largas y cortas anteriores, del otro. Las primeras podemos considerarlas como exclusivas de la coroides hasta la *ora serrata*, y las segundas, del resto del tractus uveal.

Las ciliares cortas posteriores, de ordinario en número de tres a seis, se dividen en veinte o treinta ramos antes de penetrar en el ojo, formando una red anastomósica alrededor del óptico (círculo arterial de Zinn), y atraviesan la esclera junto a la unión del nervio, subdividiéndose inmediatamente en el espacio supracoroideo, unos más atrás y otros más adelante, en gran número de ramitos, que por otras divisiones más delicadas constituyen los tres estratos o capas que antes hemos mencionado. Pero estas arborizaciones terminales no constituyen un todo confuso de irrigación común, sino que se distribuyen formando tres redes o distritos, peripapilar, preecuatorial y ecuatorial, abastecidas por grupos troncular-es, además de una cuarta red especial para la mácula de mallas más finas y apretadas, muy pegada a la retina y constituída por dos o tres ramitos de las ciliares cortas que atraviesan la esclerótica por el lugar correspondiente a la mácula misma.

Múltiples anastomosis y colaterales atienden a la mayor seguridad circulatoria dentro de cada área, y entre estas mismas no hay verdadera independencia, pues entre las diferentes redes o distritos existen numerosísimas comunicaciones capilares. Algunas arteriolas del círculo de Zinn se anastomosan con las del óptico, así como también se establece una comunicación capilar entre aquéllas y las papilares, y entre éstas y las de la red macular.

Las dos ciliares largas, temporal y nasal, atraviesan muy oblicuamente la esclerótica a unos cinco o seis milímetros por delante de las cortas, caminan por el espacio supracoroideo horizontalmente hasta los procesos ciliares, donde cada una se divide en una ramita superior y otra inferior que se unen arriba y abajo con las del lado opuesto, formando el gran círculo arterial del iris, del que parten ramúsculos para formar el círculo pequeño, intermedio entre aquél y el esfínter pupilar.

Las cuatro ciliares anteriores, provenientes de los músculos rectos, penetran en el ojo al nivel de cada una de las cuatro inserciones tendinosas, dividiéndose en dos que terminan en el gran canal iridiano y dando ramitos para la red episcleral, de donde parten otros menores para la

red superficial del limbo, donde se anastomosan con las conjuntivales posteriores para nutrir la zona anterior esclerotical y para el anillo arterial de Schoebl. Del gran círculo arterial parten vasitos cortos y rectos para la nutrición del músculo ciliar y de los procesos ciliares (cada uno de los cuales disponen de una arteriola), y otros finos y escasos recurrenciales, que desembocan en la capa media vascular de la coroides en la *ora serrata*, que une la circulación anterior con la posterior, por lo cual se llaman anastomósicos.

La circulación venosa, excepto las ciliares anteriores que recogen parte de la circulación del músculo ciliar, y las fasciculares del óptico, así como la central de la retina, está supeditada a un sistema especial de colectores. Tanto la circulación anterior de retorno como la posterior confluyen a cuatro centros o torbellinos, de donde arrancan las venas vorticosas, casi siempre en número de cuatro (alguna vez de seis o más): dos superiores, que recogen la sangre de la mitad superior del ojo, y dos inferiores, correspondientes a la circulación de la mitad inferior, que atraviesan oblicuamente y hacia atrás la esclerótica, desaguando aquéllas en la vena oftálmica superior, que va al seno carnoso, y éstos en la oftálmica inferior, que va al plexo pterigoideo.

De este esquema de la circulación arterial se deduce con claridad que el ojo está dividido en dos sectores de nutrición virtualmente independiente, una anterior o ciliar y otra posterior coroidea.

Detalle importantísimo es que, así como las ciliares largas atraviesan la esclerótica (conservando íntegra su estructura) holgadamente y rodeadas de un manguito linfático que establece una verdadera comunicación entre los espacios supracoroideo y supraescleral, lo que les permite amplia libertad y deslizamiento, en cambio, las ciliares cortas posteriores penetran de manera tán apretada que no sólo están en contacto el más inmediato con la esclera misma, sino que se confunden con su tejido propio, *perdiendo la capa adventicia y casi por completo la túnica media*, particularidad estructural que ya se conserva de un modo definitivo en toda la arborización intraocular.

Teniéndolo todo en cuenta, vemos que la circulación anterior o ciliar está notablemente favorecida y amparada con relación a la posterior.

Aquélla, por la disposición especial del canal iridiano, puede atender ricamente en todo momento y en cualquier circunstancia al riego más completo de la úvea anterior, pues a dicho canal confluyen, como hemos

visto, las ciliares anteriores y las posteriores largas por caminos bien distintos, difícilmente atacables a un mismo tiempo.

La circulación de las ciliares anteriores estará favorecida por la contracción de los rectos, y las ciliares largas llegan directamente al cuerpo ciliar sin haber encontrado en su trayecto la menor dificultad, dada la holgura con que atraviesa la esclerótica y el blando lecho que les proporciona el espacio supracoroideo, lo cual, unido a las contracciones del músculo ciliar, da como resultado una mayor presión sanguínea en relación también con una mayor tonicidad vascular.

Por el contrario, el sistema arterial de la coroides, admirablemente dispuesto para favorecer la nutrición en la coriocapilar, adolece de defectos muy de tener en cuenta. Las tres o cuatro redes o distritos en que está dividido son hijas de grupos determinados de las primeras ramificaciones de las ciliares propias para cada una, y aun cuando no tengan independencia absoluta y puedan establecerse circulaciones supletorias, éstas tienen que ser por intermedio de capilares comunicantes más que de colaterales verdaderas, y, por lo tanto, insuficientes en todo momento para suplir la isquemia o anemia de un obstáculo troncular.

Aun en la coriocapilar ocurre lo mismo. Constituída de una finísima red de capilares anchos, las cosas están dispuestas de tal modo que cada ramito proveniente de la capa anterior o terminal tiene que subvenir a las necesidades del área que le está encomendada, y aun cuando por defecto de uno o varios de esos ramúsculos, es suficiente la continuidad de la red coriocapilar para restablecer la circulación, esta substitución sólo puede serlo dentro de cierto grado, y, como dice M. Venneman, sin dejar de ejercer una positiva influencia en la patología de las afecciones coroideas y *sobre la sistemática localización de ciertas alteraciones oftalmoscópicas y anatómicas, de otro modo incomprensibles.*

Si a esto unimos la arborización progresivamente creciente que dichas ciliares empiezan a sufrir antes ya de llegar a la coroides, el ajuste íntimo a los múltiples agujeros esclerales de paso, y sobre todo la pérdida de la túnica adventicia y casi la atrofia de la capa elásticomuscular, que desaparece también en las primeras divisiones coroideas, es indudable que nos encontramos ante una debilidad vascular importantísima, un sistema de arterias y arteriolas de condición capilar con grandes resistencias que vencer, lo cual da la idea de un remanso tranquilo formado por toda la coroides, fácil de ser alterado por un aumento de la presión troncular y

más susceptible de estancamiento e insuficiencia por el menor retardo en la circulación de una arteriola de aporte.

Esta manera de ser del sistema vascular y de la circulación coroidea creo que encierra la entraña verdadera de la mayor vulnerabilidad del hemisferio posterior y el origen inmediato de la miopia, cuya patogenia puede tener explicación racional. Pero con todo, no puedo creer que las llamadas causas funcionales puedan determinarla por sí mismas exclusivamente.

El hecho de que entre multitud de individuos con defectos parecidos y expuestos a las mismas causas unos se hagan miopes y otros no, supone condiciones individuales locales o generales distintas; y la particularidad de que las lesiones recaigan siempre en polo posterior encierra la certeza, más que de una predisposición fisiológica, no excluída del todo, de una debilitación patológica congénita o adquirida.

Sabemos de un modo indudable que las lesiones que estudiamos con el nombre de coroiditis o esclerocoroiditis posteriores, en la miopia profesional de preferencia, son en realidad más de carácter atrófico que inflamatorio, y conocemos también que en todos los casos el substrátum de las mismas es el de un proceso vascular degenerativo, reduciéndose todo de la manera más sencilla a un proceso de arterioesclerosis local, con todas sus particulares consecuencias, análogo al de esclerosis vascular de cualquier otro órgano.

Aunque no de una manera permanente, es un fenómeno casi constante la proporcionalidad entre la intensidad de la miopia y la extensión del creciente o estafiloma, si lo hay, lo que quiere decir que todo se fragua a un mismo tiempo, y que, teniendo en cuenta la elasticidad de la coroides, obliga a pensar en un proceso coroideo o corioescleral primitivo.

El organismo entero está continuamente acechado por mil enfermedades, y, sin embargo, no suele adquirir sino aquélla o aquéllas para las cuales está más favorablemente dispuesto por algo que necesariamente tiene que ser patológico. En un mismo ambiente y con los mismos aparentes motivos, unos se tuberculizan y otros no; aquél se convierte en un reumático achacoso y el de más allá en un catarroso crónico; unos degeneran rápidamente, con todas las secuelas del más funesto alcoholismo crónico, sin haber abusado apenas del alcohol, y otros, grandes bebedores y eternamente juerguistas, envejecen casi hasta hacerse centenarios, acartonándose como momias sin haber conocido más dolencias que la

modorra de la embriaguez, y esto no sucede caprichosamente, sino por razones orgánicas, no menos ciertas porque nos sean desconocidas.

Adquirida una dolencia, bien sea constitucional o discrásica, o una infección cualquiera, además de las características apetencias de la esencia morbosa por determinados aparatos, órganos o tejidos, es natural que se resienta de un modo especial de aquella parte de su organismo, sana, pero congénitamente más débil, y en igualdad de circunstancias, de aquella o aquellas que tengan más delicada función y desempeñen más importante papel; ocurriendo que desde ese momento ya no podrá atender a su función normal sin un peligro de insuficiencia o tal vez sin detrimento progresivo del órgano en sí, y, por consecuencia, de la función misma, perturbaciones tanto más reales y más hondas cuanto más la función se exagere.

Reducida la cuestión a nuestro tema, esto es lo que debe ocurrir en los ojos.

Entre todos los individuos de condiciones oculares análogas o parecidas y sujetos a las mismas causas funcionales, los habrá más débiles y más fuertes, con esta o con la otra tara patológica conocida o desconocida, sea hereditaria, congénita o adquirida; y éstas, como otras más inmediatas, endógenas o exógenas (incluso un pequeño traumatismo que pasará inadvertido), puede obrar, solamente o al mismo tiempo que en otros órganos, de una manera insidiosa en aquellos tejidos oculares por los cuales muestran predilección, y con más intensidad o exclusivamente en aquella región más débil y recargada de función, dando lugar a la insuficiencia anatómica, y, por lo tanto, a la ruptura del hasta entonces armónico equilibrio anatomofisiológico, más desequilibrado cada vez por el esfuerzo profesional.

Que las lesiones de la coroides son de índole vascular, es de todas las afirmaciones que podemos hacer con referencia a la miopia tal vez la única cierta y repetidamente comprobada: peri y endovasculitis, degeneraciones, atrofias y esclerosis total por último, no me cansaré de repetirlo; pues concedo a este hecho constante la mayor importancia y significación.

Demostrado está hasta la saciedad que hay arterioesclerosis espontáneas muy intensas de los órganos más diversos y limitados a distintas áreas o regiones de los mismos que no influyen en lo más mínimo en el resto del sistema vascular, completamente sano si se quiere; y en el ojo

sucedería algo parecido a lo que ocurre con la esclerosis tan frecuente de las arterias cerebrales, que determinan por esclerosis de esta a la otra rama insuficiente nutrición de una zona más o menos limitada, con la encefalomalacia natural y los síntomas focales correspondientes, causa, como sabemos, también la más frecuente de apoplejías.

Como causas de la arterioesclerosis en general están considerados el alcoholismo y la sífilis; el reumatismo, la gota, obesidad, diabetes, linfatismo y tuberculosis; las intoxicaciones químicas, las infecciones agudas, y, sobre todas, la herencia, agravada por las influencias debilitantes; y todas o casi todas ellas están también implícita o explícitamente admitidas en la etiología de la miopia. Así vemos, por ejemplo, que la arterioesclerosis es la manifestación parasifilítica más frecuente, y que la heredosífilis da un contingente muy grande de miopias axiles no inflamatorias, y que el reumatismo, que tanta apetencia tiene por el tejido conjuntivo, juega papel muy principal en la etiología de la miopia, dando lugar a la forma más grave o macular con hundimiento escleral en forma de hernia o estafiloma de Scarpa.

Supongamos en unos individuos sí y en otros no, y en mayor o menor grado, cualquiera de estas causas u otras que nos sean desconocidas, y tengamos en cuenta todo el aporte patológico más o menos larvado legado de nuestros padres. Si tantos procesos flogísticos agudos o subagudos pueden determinar en el aparato ocular, es de suponer también que den lugar a otros insidiosos de marcha y evolución desconocidas, sólo manifiestos tardíamente o en virtud de cualquier concausa agravadora.

De este modo se comprende que el menor insignificante amago de escleritis o coroiditis difusa o circunscrita, una celulitis mínima, la menor irritabilidad infectiva o tóxica, inofensivas para el resto del ojo, sean patológicas para la coroides posterior, dadas las particularidades estructurales de su sistema vascular y su disposición circulatoria.

Por cualquiera de estos motivos (que pueden dar lugar a un estrechamiento, aunque sea ínfimo, de uno o varios de los taladros esclerales) pueden sobrevenir la estrangulación parcial de alguna o algunas de las ciliares cortas o de sus ramas, irritaciones endoteliales, modificaciones conjuntivas del estroma coroideo, etc., etc., que retardarían en una área mayor o menor la circulación, ocasionando una evidente desproporción entre la capacidad vascular y la cantidad de sangre circulante, y como consecuencia, y según la teoría de Thoma, un proceso de compensación

por engrosamiento de la pared interna y disminución de la luz vascular, motivo fundamental de la arterioesclerosis y fenómeno comprobado innumerables veces, sobre todo en los capilares o en los vasos de estructura parecida.

Cualquier proceso anémico general o exclusivo de la oftálmica podría originar las mismas consecuencias; y lo mismo podemos decir de cualquier aumento persistente de la presión en la circulación general o local, que si determina dilatación vascular o hipertrofia muscular compensadora en los grandes vasos, en aquellos faltos de elasticidad y en los capilares, da lugar, por el contrario, a una pérdida total de la tonicidad y al mismo engrosamiento compensador de la membrana interna, siendo corriente la arterioesclerosis en los terrenos de presión sanguínea aumentada.

En una meningitis, pongo por caso, puede haber coroiditis manifiesta y difusa de muy diversa intensidad, y como consecuencia de ésta es frecuente que sobrevenga una miopia, limitándose el proceso leve o grave al hemisferio posterior, al mismo tiempo que se normaliza cada vez más el resto de la úvea. Otras veces, tras de un proceso meníngeo o meningoencefálico sin coroiditis apreciable, se desarrolla también la miopia sin el menor asomo flogístico como el más leve caso profesional (de ello tengo un ejemplo en mi familia); en ambos casos, la causa determinante (la mayor parte de las veces hiperémica o tóxica, o las dos cosas a la vez) y la vía portadora del mal fueron las mismas y de índole vascular para el ojo entero, y, sin embargo, sólo el hemisferio posterior se resintió o sus lesiones fueron enormemente mayores, hecho que demuestra de una manera, a mi ver irrefutable, la mayor debilidad natural de la coroides posterior.

En cualquier caso, la esclerótica, que se nutre casi de una manera exclusiva y precaria de los espacios linfáticos supracoroideo y tenoniano, ha de resentirse necesariamente en su nutrición en el área correspondiente al foco de coroiditis; y aun cuando todo sea compatible con una función pasiva o moderada sin deformación escleral, la sobrecarga profesional agravará el proceso en su totalidad y exclusivamente por la función misma (sin necesidad de recurrir a las acciones mecánicas tan discutibles), de la misma manera que el trabajo intelectual agrava la esclerosis cerebral, llegando un momento de verdadera malacia esclerótica, incapaz de resistir sin detrimento a la tensión natural intraocular, mucho menos si

ésta es aumentada por presiones exteriores; resultando para estos ojos hiperfunción intolerable la que otros más sanos soportan perfectamente, y de acción más dañina todas las demás condiciones higiénicas de iluminación, posiciones viciosas, defectos, etc., etc., que se estudian en la etiología, al igual de lo que ocurre en los ojos ya miopes, mucho más sensibles, como lugar de menor resistencia, a cualquier influencia perturbadora.

Esta arterioesclerosis de la coroides, cuyas lesiones macro y microscópicas *(las mismas de la arterioesclerosis en general)* no hay por qué repetir, y que se iniciarían oftalmoscópicamente por cierta palidez del epitelio, puede detenerse, según la gravedad de la lesión primera y el trabajo más o menos fuerte de los ojos, en grados muy distintos de intensidad, ahondando más o menos en las diferentes capas de la coroides o atrofiándola por completo hasta dejar al descubierto la esclerótica; puede presentarse en un foco único o en focos múltiples, por excepción, y puede tener carácter difuso en todo el hemisferio posterior o en el ojo entero, tomando el aspecto esclerósico, duro y de cañizo, tan característico de los casos malos.

Vendría a ocurrir algo semejante a lo que sucede en las ectasias lobulares o lobulillares del pulmón en los enfisematosos, que tienen un proceso anatomopatológico casi idéntico. Es creencia cada día más extendida y casi demostrada por la experiencia, que las causas funcionales no pueden determinarlas por sí solas; que las inspiraciones repetidamente forzadas, lo mismo que ocurre con la insuflación, no pueden ir más allá de los límites de la elasticidad fisiológica del pulmón sano, siendo, en cambio, verdaderamente eficaces cuando hay estados patológicos anteriores (catarros, inflamaciones, etc.), siquiera sean de tan poca monta que no pueda descubrirlos el oído más experto y afinado; diciendo Isaakson que las alteraciones capilares (las mismas que se encuentran en la miopia) serían primitivas, y la verdadera causa agravada en alto grado por las mecánicas.

Y afianza más esta creencia la observación constante de que el adelgazamiento de las escleróticas es mucho mayor de lo que debería ser si el crecimiento ocular se debiera a un estiramiento o inflación del mismo, lo que hace pensar en la necesidad de una escleromalacia previa, tanto más necesaria si nos fijamos en lo que ocurre en la miopia axil hereditaria, en la que, cualquiera que sea su grado, a pesar de estar más expuesto el ojo por su configuración a las causas mecánicas funcionales, son muy escasas las lesiones de fondo y aun faltan muchas veces, progresan-

do la miopia poco o nada, ya que en realidad no hay proceso patológico sensible, tratándose únicamente de ojos largos, como el que es de orejas grandes o de cabeza aplastada.

Por el contrario, en las inflamatorias, donde son esenciales las lesiones de coroides y de esclerótica, pueden desarrollarse en pocos días, y sin el menor influjo profesional, miopias enormes o francamente malignas desde el principio.

Se me dirá: hay miopias en las cuales (me refiero a las profesionales) es muy difícil encontrar ninguna lesión de fondo. Es verdad; mas esto no quiere decir que no las haya, y hay que admitirlas, sea la que fuere su patogenia. Las primeras manifestaciones oftalmoscópicas que solemos apreciar son las modificaciones pigmentarias del polo posterior, y bien se nos alcanza la imposibilidad de diagnosticarlas en los casos iniciales, máxime no teniendo conocimiento de la pigmentación normal del ojo en cuestión. Mas si así pudiera ser, tal significación concedo a este primer síntoma, que conceptuaría nada aventurado pronosticar *sólo por él* la mayor o menor gravedad de una miopia de principio.

Además, cuando ya se hace ostensible este fenómeno, cuando podemos darnos cuenta de esto que llamo yo *lisis pigmentaria*, la alteración celular ha debido ser muy anterior, y más viejo todavía el proceso vascular primitivo; y es que en la coroides (como en otros tejidos u órgano cualquiera), esta esclerosis de los más finos capilares, verdadera fibrosis arteriocapilar que precedería a la miopia, sólo podría reconocerse en un principio con ayuda del microscopio, lo que ha de conseguirse tal vez con el microscopio ocular de Czapski y la lámpara de hendidura Gullstrand.

Esta génesis vascular explicaría también el fenómeno más común (incluso en las miopias inflamatorias que llegan a detenerse en su marcha o que evolucionan con marcada lentitud llegando a ciertos años) en las miopias profesionales de un estancamiento casi definitivo entre los veinte y veinticinco años, porque en ese tiempo el proceso coroideo limitado al área correspondiente a las arteriolas interesadas habría dado de sí cuanto debiera dar en relación a su importancia, y la esclerótica habría adquirido la nutrición compensadora suficiente, bien linfática, tal vez a expensas de vasitos neoformados del círculo arterial de Zinn. Ateniéndonos a la génesis mecánica, una vez la miopia iniciada debería ser constantemente progresiva.

Con todo, suele ser regla general que tanto la depigmentación como la infiltración celular de la coroides aumente en la segunda mitad de la vida, y que la misma retina, hasta entonces virtualmente indemne, empiece a interesarse, acusando una disminución crepuscular de la agudeza visual, consecuencia de sumarse a estas lesiones las de envejecimiento vascular, más evidente en los sitios como la papila, de circulación más comprometida y más funesta en regiones como la mácula, siendo entonces posibles y no excepcionales algunas progresiones tardías.

La falta de relación que algunas veces se observa entre los grados de miopia y la extensión del estafiloma tiene escaso o ningún valor. Aun en las enfermedades de etiología y patogenia mejor conocidas se pierde frecuentemente la relación de las causas con los efectos, y además debemos tener en cuenta la elasticidad tan variable de la coroides y aun que la causa primera, la que determinara aquellos primeros trastornos circulatorios, fuese primitivamente escleral.

En resumen: pareciéndome de escasísimo valor determinante los factores admitidos en la etiología de la miopia profesional, y poco o nada convincentes las teorías mecánicas de su patogenia; ante la constancia de sus lesiones vasculares esclerósicas; ante el hecho conocido en patología general de que determinadas estrecheces arteriales propenden a la esclerosis o degeneración atrófica, lo mismo que las vastas redes arteriales de estructura debilitada; teniendo en cuenta la estrechez íntima con que atraviesa la esclerótica las ciliares cortas posteriores y su estructura casi capilar en relación con su calibre enorme en proporción, lo que supone una gran debilidad muy de tener en cuenta, así como las demás particularidades circulatorias que ya no debo repetir (sin embargo, todas ellas compatibles, puesto que ésta es su condición normal, con las mayores exigencias funcionales), estimo lógico pensar que todo motivo local de vecindad o general, traumático, tóxico o infectivo, adquirido o hereditario, que unos pueden padecer y otros no, y tan diferentes en cantidad y calidad de unos a otros individuos, susceptibles de originar perturbaciones circulatorias y esclerosis vasculares, encontrarían una receptibilidad especial en los vasos coroideos para fraguar de la manera más insidiosa degeneraciones esclerósicas más o menos circunscritas y profundas, que llegarían a ocasionar reblandecimiento de la esclerótica y la elongación ocular inevitable por el influjo del trabajo.

La acción más continua y directa de la luz, tanto en estado de reposo

como de trabajo, la función visual constante, según cree Landolt, sería la causa de la mayor resonancia y constante ostensibilidad de las lesiones en el polo posterior, opinión que me parece cargada de razón; y la circulación mixta anterior y posterior de la coroides ecuatorial, así como su menor exposición a los efectos visuales, explicaría, según mi entender, todo lo contrario respecto de la coroides anterior.

Como predisponentes, a lo sumo como concausas, podemos considerar a las profesionales, concediendo la mayor importancia a la congestión pasiva por la posición sostenida, inclinada o péndula de la cabeza, y sobre todo al astigmatismo corneal, defecto pernicioso para el ojo, capaz de producir desde una blefaritis hasta fenómenos reflejos cerebrales y simpáticos, congestiones y astenopias enojosísimas, ya que nos encontraremos ante una acomodación no mayor ni menor, sino perturbada en su mecanismo regular, continuamente interrumpido.

Y para terminar, aduciendo un hecho más en favor de mi tesis, diré que así como se obtienen buenos resultados en el tratamiento de la arterioesclerosis de los sitios accesibles con el ejercicio moderado y el amasamiento, de la misma manera se consiguen en los ojos miopes efectos parecidos. Un ingeniero canadiense, Mr. Dion, residente en París, inventó hará veinticinco o treinta años un aparatito ingenioso para practicar suave y dulce masaje de los globos oculares, con lo que decía conseguir notables mejorías, a las que no quiero conceder ningún valor. Mas el Dr. Bacchi presentó hace unos siete años una comunicación (creo que a la Academia de Medicina de Roma) sobre el tratamiento por este método de la miopia, con un aparatito construído por M. Roger de Autan, después de haber conseguido excelentes resultados, como demostró con unos cuantos miopes que presentó.

Si consideramos en virtud de qué mecanismo obra el amasamiento, nos explicaremos su acción favorable, teniendo en cuenta la génesis vascular de la miopia; pero de ninguna manera si nos atenemos a las causas mecánicas.

Es más, teniendo en cuenta la necesidad del trabajo y prescindiendo ahora de la inmensa conveniencia del reposo ocular, luminoso inclusive, en muchos o en casi todos los casos; atendiendo también a favorecer la circulación entorpecida, haré hincapié, una vez más, en que la escasa o ninguna acomodación del ojo miope es la causa de la insuficiencia atrófica del músculo ciliar, y no ésta motivo de aquélla, por la razón tan sabida de

1.ª

2.ª

Fig. 1.ª—Miopia profesional. Tipo más frecuente.

Fig. 2.ª—Miopia profesional. Tipo excepcional, en el que se aprecian, además del estafiloma, otros focos atróficos y esclerosis profunda y difusa de la coroides, etc. Observaciones propias.

3.ª

4.ª

Figs. 3.ª y 4.ª— Miopia profesional y hereditaria, correspondiente a un copista de notaría (de idéntico grado en ambos ojos y con astigmatismo inverso), con hemorragia reciente macular del ojo izquierdo, en la cual es bien manifiesta la diferente intensidad de las lesiones. Se inicia esclerosis de la región macular del ojo derecho. (Observación propia.)

5.ª

6.ª

Figs. 5.ª y 6.ª—Miopia profesional (perteneciente a un individuo que ejerce los cargos de secretario de ayuntamiento y de juzgado municipal y sacristán de su parroquia), convertida en inflamatoria en el curso de una tifoidea, en la cual son muy ostensibles la congestión neurorretiniana y la disolución del pigmento, además de las lesiones atrólica y hemorrágica de la mácula derecha e izquierda, respectivamente. Caso gravísimo. (Observación propia.)

que la falta de función atrofia el órgano; y como ya defendí con calor y honrado convencimiento en el primer Congreso Nacional de Medicina, es necesaria la corrección precoz de todos los defectos de refracción, y total o la mayor posible en cuanto a la miopia, bien de una vez, bien progresivamente, tanto para lejos como para cerca, teniendo en cuenta, claro está, la edad, relación de la acomodación con la convergencia, particularidades profesionales, etc.; en una palabra, la tolerancia, dependiente de una serie de circunstancias en las cuales no es del caso ni oportuno entrar.

DE L'INFLUENCE DU FIXATEUR SUR LA COLORABILITÉ DES GRANULATIONS DES MASTOCYTES

PAR

CL. REGAUD ET ANTOINE LACASSAGNE

Institut du Radium de l'Université, Paris.

Ayant eu, dans ces dernières années, l'occasion d'examiner un très grand nombre de préparations histologiques de tumeurs malignes, le plus souvent fixées soit au liquide de Tellyesniczky (bichromate de potasse à 3 pour 100, 95 volumes; acide acétique, 5 volumes); soit au liquide de Bouin (solution aqueuse d' acide picrique à saturation, 75 volumes; formol, 40 volumes; acide acétique, 5 volumes), et colorées à l'hémalun-éosine, notre attention fut attirée par la fréquence, dans le stroma conjonctif, d'éléments figurés particuliers. Appartenant au groupe des «cellules mobiles» du tissu conjonctif, remplis de granulations éosinophiles, ces éléments sont nettement distincts des leucocytes éosinophiles du sang sortis des vaisseaux par diapédèse. Diversement abondants, on les rencontre le plus souvent dans les épithéliomas cutanés et mammaires. Il s'agit de grosses cellules, dont le volume atteint le double (et souvent plus) d'un leucocyte polynucléaire, munies d'un noyau toujours central, relativement petit, rond ou légèrement ovoïde, en général fortement chromatique. Le cytoplasma, rempli de grains, se colore intensément par l'éosine.

Ces cellules sont saisies tantôt au repos—elles ont alors des contours arrondis—, tantôt en mouvement, et leur forme est variable: elles sont alors allongées ou même très étirées. On les rencontre habituellement dans le tissu conjonctif intermédiaire aux cordons ou aux amas de cellules épithéliomateuses; plus rarement dans ces cordons ou ces amas, où elles ont manifestement émigré.

Nous avons tout d'abord interprété ces éléments comme des éosinophiles histiogènes mononucléaires [1].

Mais, en les étudiant de plus près, nous eûmes la surprise de constater que, lorsqu'on les colore par un bleu basique et l'éosine, ces éosinophiles spéciaux se comportent différemment, suivant le fixateur utilisé. Nous les retrouvions dans les préparations fixées au Tellyesniczky, avec les mêmes caractéristiques de cellules granuleuses éosinophiles; tandis que, dans les pièces fixées au Bouin, les granulations avaient pris le bleu de préférence à l'éosine. Ces soi-disant éosinophiles histiogènes nous apparaissaient désormais comme d'authentiques «mastzellen».

Les cellules d'Ehrlich, presque dès leur découverte, ont été signalées dans le stroma de certains cancers. Il nous est agréable de rappeler ici que le travail fondamental sur cette question des mastocytes dans les épithéliomas, daté de 1896, est de Ramón y Cajal.

Désireux de tirer au clair la raison de ces différences de colorabilité en rapport avec la fixation, nous nous sommes adressés au matériel de choix, l'épiploon de rat, objet classique d'étude des mastocytes.

La technique suivie a été: fixation comparative par un grand nombre de réactifs, d'une part d'épiploons étalés directement sur lames, d'autre part d'épiploons et mésentères non étalés et destinés à être inclus à la paraffine.

Deux colorations systématiques: 1°, éosine-orange et bleu de toluidine, suivant la technique de Dominici; 2°, hémalun et éosine-orange.

Dans tous les cas, les résultats obtenus ont été strictement concordants, qu'il s'agisse d'étalement ou de coupes incluses a la paraffine.

Faits observés.

I. Un premier problème se posait: Pourquoi le liquide de Tellyesniczky fait-il perdre aux granulations des mastocytes leur caractère de se colorer électivement par les couleurs basiques? Y a-t-il altération, dissolution de tout ou partie des grains, ou bien mordançage spécial modifiant

[1] L'un de nous, en collaboration avec Crémieu, étudiant les modifications produites par les Rayons X dans le thymus du chat, avait trouvé dans le tissu conjonctif thymique, des élements tout à fait semblables et les avait interprétés comme des éosinophiles histiogènes.

leur réaction colorante? Quel est l'agent de cette modification: le bichromate de potasse ou l'acide acétique?

Nous avons fait les essais suivants:

1° Fixation par le bichromate de potasse a 3 pour 100. Les mastocytes, colorés au bleu de toluidine sont parfaitement conservés; leurs granulations sont intactes et présentent la réaction basophile très nette. Sur la préparation colorée à l'hémalun-éosine, les grains ont retenu de préférence l'hémalun et sont teintés en brun.

2° Séjour des épiploons pendant plus d'une heure dans le sérum physiologique additionné d'acide acétique à 5 pour 100 et au delà, puis fixation au formol. Sur les étalements, comme sur les coupes, les mastocytes apparaissent non altérés et remplis de granulations ayant conservé les affinités tinctoriales habituelles.

3° Fixation au liquide de Tellyesniczky. Dans les préparations colorées à l'éosine et au bleu de toluidine, le cytoplasma contient des granulations irrégulières et de forme et de volume, à contour peu distinct, donc bien différentes des grains normaux des mastocytes qui sont de dimensions inégales, mais toujours arrondis et de contour précis. En outre, ce cytoplasma et ses inclusions se montrent franchement éosinophiles.

Cependant, dans la cellule et surtout autour d'elle, le bleu a coloré métachromatiquement en violet des gouttelettes de dimension très inégale, souvent plus volumineuses que les plus gros grains des mastocytes; il s'agit manifestement d'un produit basophile plus ou moins complètement exsudé dans le milieu interstitiel environnant.

Sur les préparations colorées à l'hémalun-éosine, on ne voit pas ces gouttelettes; le mastocyte est régulier, d'aspect général bien conservé, à cytoplasme diffusément coloré en rouge franc.

4° Fixation au moyen d'un mélange de bichromate de potasse à 3 pour 100 (95 volumes) et d'acide azotique au tiers (5 volumes).

Nécessité de colorer longuement au bleu de toluidine; mais alors on met parfaitement en évidence les mastocytes dont les granulations sont intactes et se colorent en bleu.

Conclusion: Le liquide de Tellyesniczky altère les grains des mastocytes dans lesquels il dissout la substance qui donne la réaction tinctoriale caractéristique de ces cellules. Utilisé isolément, chacun des deux consti-

tuants laisse intactes les granulations basophiles; de même le bichromate acidifié par l'acide azotique. Seule la combinaison de bichromate de potasse et d'acide acétique provoque l'altération.

II. Il était intéressant de rechercher si le même phénomène allait se reproduire avec d'autres réactifs, dans la composition desquels rentre

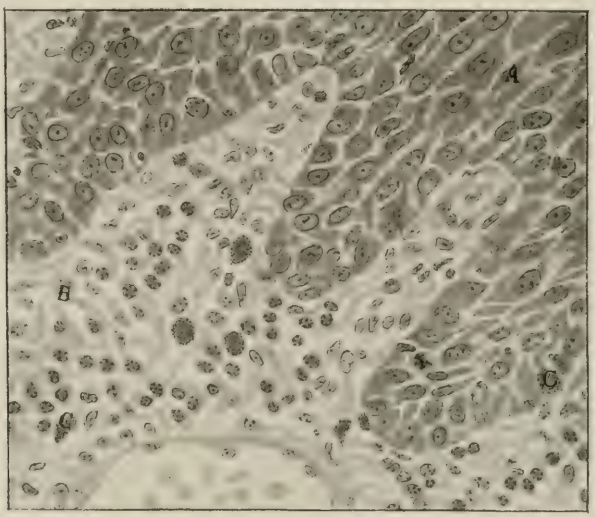


Fig. 1.—Epithélioma de la lèvre. Gr., 500 diamètres. Fixation liquide: de Tellyesniczky. Coloration: hémalun-éosine.—*A*, cordons d'épithélioma; *B*, stroma conjonctif; *C*, mastocytes (granulations colorées en rouge).

également le mélange bichromate de potasse-acide acétique. Nous avons essayé le mélange de Zenker et le mélange de Helly.

1° Fixation au Zenker (bichromate de potasse à 2,5 pour 100, 100 volumes; bichlorure de mercure, 5 grammes; sulfate de soude, 1 gr.; acide acétique, 5 volumes). L'état des mastocytes est identique à celui que nous avons décrit après le Tellyesniczky, que la coloration ait été faite au bleu ou à l'hémalun. Rappelons que plusieurs auteurs, notamment Maximow, avaient signalé, sans interpréter leur observation, que les mastzellen, fixées au Zenker, se colorent faiblement et en violet rose par les bleus basiques.

Au contraire, le mélange de bichromate de potasse et de sublimé sans acide acétique, nous a montré les mastocytes parfaitement fixés et ayant conservé intactes leurs granulations, auxquelles le bleu de toluidine donne une belle coloration bleu.

2° Le liquide de Helly (formule du mélange de Zenker dans laquelle l'acide acétique est remplacé par 5 centimètres cubes de formol) est un fixateur excellent des mastocytes, comme de tant d'autres élements.

Mais si à ce mélange on ajoute 5 pour 100 d'acide acétique, la dissolution des grains des mastocytes n'a pas lieu, leur fixation est tout aussi parfaite et les granulations conservées restent basophiles, se colorant en

Fig. 2.—Même préparation. Gr., 1.500 diamètres.—*A*, cordons d'épithélioma *B*, stroma conjonctif; *C*, mastocytes.

bleu intense par le bleu de toluidine. Ce mélange Zenker-Helly ne diffère cependant du Zenker ordinaire que par l'adjonction de formol.

Conclusion: D'autres réactifs que le Tellyesniczky, contenant comme lui le mélange de bichromate de potasse et d'acide acétique, provoquent également l'altération des granulations des mastocytes. Mais l'addition de formol empêche cette action fâcheuse.

III. Nous nous sommes demandé si un réactif chromo-acétique, contenant avec de l'acide acétique un composé chromique autre que le bichromate de potasse, provoquerait la même altération des mastocytes.

A vrai dire, Ehrlich avait déjà conseillé de rejeter les sels de chrome dans la fixation des mastzellen. D'autre part, Schreiber avait signalé que la fixation par le Flemming empêche la mise en évidence des granulations par les bleus basiques. Pour lui, il y a dissolution des grains par un des constituants du réactif. Ce solvant, d'après ses expériences, ne serait ni l'acide acétique qui, à différentes concentrations, laisse inaltérées les granulations (ce que nous avons vérifié, ainsi qu'il a été dit plus haut), ni les sels de chrome, mais l'acide osmique.

Nous avons cherché à contrôler ces assertions:

1° Fixation à l'acide chromique à 4 pour 100. Bonne fixation des mastocytes, mais médiocre conservation de leurs grains; ils sont colorés électivement par le bleu de toluidine, mais en bleu violacé; en outre, un halo lilas, parfois très étendu, entoure la cellule. Par l'hémalun-éosine, les granulations se colorent en rouge.

2° L'adjonction d'acide acétique à l'acide chromique accélère la dissolution des granulations, qui cessent d'être colorables par le bleu de toluidine.

3° Fixation à l'acide osmique à 1 pour 100. La fixation cytologique est mauvaise, beaucoup des mastocytes sont éclatés; mais on obtient par l'éosine-bleu de toluidine des préparations sur lesquelles ils montrent leurs granulations parfaitement conservées et basophiles. Sur préparations colorées à l'hémalun-éosine, ces grains sont tout aussi nets, mais leur affinité étant plus marquée pour la couleur acide, ils se colorent par l'éosine.

Jolly avait déjà montré la valeur, comme fixateur des grains des mastzellen, du Flemming et de l'acide osmique, qui empêchent l'action dissolvante de l'eau.

Conclusion: Les réactifs qui associent le chrome et l'acide acétique dissolvent plus ou moins complètement les granulations des mastocytes; l'acide osmique, comme le formol, s'opose à cette action.

IV. Le formol, déjà recommandé par Levaditi pour la fixation des mastzellen, assure leur conservation par tous les réactifs dans la composition desquels il rentre. En effet:

1° De même que le Zenker-formol conserve bien les grains des mastocytes, le Tellyesniczky auquel on ajoute 10 pour 100 de formol en devient également un fixateur excellent.

2° A plus forte raison, le bichromate-formol (bichromate de potasse à 3 pour 100, 80 volumes; formol, 20 volumes). Fixées par ce réactif, les granulations des mastocytes sont admirablement conservées et restent seules colorées d'un beau bleu, sur une préparation à l'éosine-bleu de toluidine fortement différenciée. A l'hémalun-éosine, ces mêmes grains se colorent en brun par l'hématéine.

3° Tous les fixateurs qui contienent du formol, conservent les granulations des mastocytes et leur assurent la réaction basophile. Un épiploon, immergé pendant 2 heures dans du formol à 10 pour 100, puis traité au Tellyesniczky, conserve les granulations de ses mastocytes.

V. En revanche, beaucoup de fixateurs n'assurent pas la bonne conservation des mastocytes.

1° L'alcool absolu conserve assez bien la réaction basophile des granulations, et les mastocytes sont reconnaissables au milieu des autres éléments plus ou moins altérés. Et même si l'on ajoute à l'alcool absolu, soit de l'acide acétique, soit du carbonate de lithine, on ne modifie pas sensiblement la bonne conservation et la bonne colorabilité des granulations.

Mais l'alcool dilué est un déplorable fixateur des mastocytes; les granulations sont dissoutes, leur cytoplasma prend une coloration homogène bleutée qui se continue au dehors de la cellule avec un halo plus clair de coloration lilas. Ce nuage péricellulaire représente, ainsi que Jolly l'a mis en évidence, un stade de la dissolution des granulations par l'eau.

2° Les réactifs à base de sublimé, d'acide picrique, qu'ils contiennent ou non de l'acide acétique, donnent également de mauvaises fixations. Ici encore, on observe la dissolution des grains et un halo périphérique diffus; la métachromasie devient particulièrement nette, le cytoplasma des mastocytes se teint en violet et l'atmosphère péricellulaire en rose.

Conclusions: Les liquides fixateurs aqueux, ne contenant pas de formol ou d'acide osmique, altèrent les granulations des mastocytes, par diffusion extracellulaire de la substance basophile; la métachromasie et le halo péricellulaire sont des signes de ces altérations.

Synthese des résultats.

Des nombreuses expériences de fixations comparatives que nous avons réalisées pour étudier la conservation des granulations des mastocytes et leurs affinités colorantes, on peut tirer les quelques indications techniques qui suivent:

A) *Au sujet de la fixation:*

1° Il est indiqué de toujours faire rentrer soit l'acide osmique, soit (et de preférence) le formol dans la composition du liquide fixateur employé.

2° L'alcool absolu, classiquement considéré comme le fixateur de choix des mastocytes, les conserve assez bien; mais cette fixation est instable. Beaucoup d'auteurs, notamment Michaelis, Jolly, Maximow, ont insisté sur la solubilité des granulations des mastocytes dans l'eau et proscrit l'emploi des réactifs aqueux dans la préparation des coupes. Ces précautions sont nécessaires après fixation par l'alcool; mais fixées par le formol ou l'acide osmique, les granulations résistent à toute manipulation technique ultérieure.

3° Quant à la solubilité des grains dans les réactifs alcalins ou acides, nous ne l'avons pas constatée.

4° En revanche, certains réactifs exercent une action dissolvante sur les granulations; c'est ainsi que les mélanges de bichromate de potasse et d'acide acétique, d'acide chromique et d'acide acétique, l'alcool dilué, le sublimé, l'acide picrique, altèrent les granulations lorsque à ces réactifs on n'ajoute pas du formol ou de l'acide osmique.

B) *Au sujet de la coloration.*

a) Par l'éosine-orange et bleu de toluidine:

1° Dans les préparations fixées par les réactifs qui assurent une bonne conservation des mastocytes, le bleu de toluidine colore en bleu foncé leurs granulations.

2° La métachromasie, du moins en ce qui concerne le bleu de toluidine, apparaît comme un signe de fixation défectueuse, de dissolution partielle des granulations, au même titre que les halos ou les gouttelettes extra-cellulaires.

3° Les mastocytes, modifiés par certains réactifs comme les mélanges chromo-acétiques, montrent des granulations qui cessent de retenir le

bleu pour se colorer diffusément par la couleur acide, ainsi que le cytoplasme qui les contient.

b) Par l'hémalun et éosine-orange.

1° Après fixation par les réactifs qui associent le bichromate de potasse et le formol, et que nous avons vu être parmi les meilleurs conservateurs des granulations des mastocytes, celles-ci se colorent par l'hémalun (et par l'hématoxyline ferrique) et ceci d'autant mieux que le mordançage par le chrome a été plus prolongé. La coloration par l'hématéine des granulations des mastzellen de la moelle osseuse du rat avait d'ailleurs été notée déjà par Jolly.

2° Au contraire, après fixation par d'autres réactifs, contenant également du formol ou de l'acide osmique, et assurant de ce fait une bonne conservation des granulations des mastocytes, comme le formol salé, le Flemming, le Bouin, ces granulations retiennent de préférence l'éosine et se colorent en rouge plus ou moins vif.

3° Cette coloration éosinophile des mastocytes se retrouve en cas de fixation par le mélange de bichromate de potasse et d'acide acétique, qui altère leurs granulations.

* * *

Nous voulons, en terminant, tirer des faits qui précèdent deux conclusions.

La première c'est que *la réaction basophile des mastocytes est contingente;* elle est sous la dépendance du fixateur employé. Par les procédés courants de technique histologique, les granulations des mastocytes nous apparaissent plutôt amphophiles que vraiment basophiles. Dans cette réaction, comme dans tant d'autres en histologie, la part d'artifice due à nos procédés techniques est, en effet, considérable.

La seconde est d'ordre pratique. Nous attirons l'attention sur *l'erreur d'interprétation que bien souvent peut faire commettre la propriété de se colorer par l'éosine que présentent, dans certaines conditions, les granulations des mastocytes.* Cette erreur a été certainement déjà commise en histologie et en anatomie pathologique, et nous sommes convaincus que beaucoup d'éléments décrits comme éosinophiles mononucléaires ne sont autres que des mastzellen.

Travaux cités.

Ehrlich (P.): «Beiträge zur Kenntniss der Anilinfärbungen und ihrer Verwendung in der mikroskopischen Technik.» *Archiv für mikroskopische Anatomie*, t. XIII, p. 263, 1877.

Jolly (J.): «Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques granuleuses de la moelle des os.» *Archives d'anatomie microscopique*, t. III, p. 168, 1901.

— «Cellules plasmatiques, cellules d'Ehrlich et clasmatocytes.» *Comptes-Rendus Association des Anatomistes*, t. III, p. 78, 1901.

Levaditi (C.): «Contribution à l'étude des mastzellen et de la mastzellen-leucocytose.» *Thèse Faculté de Médecine de Paris*, 1902.

Maximow (A.): «Ueber entzündliche Bindegewebsneubildung bei der weissen Ratte und die dabei auftretenden Veränderungen der Mastzellen und Fettzellen.» *Beiträge zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathologie*, t. XXXV, p 93, 1903.

Michaelis: «Ueber Mastzellen.» *Münch. mediz. Wochenschrift*, t. 49, p. 225, 1902.

Ramón y Cajal (S.): «Las defensas orgánicas en el epitelioma y carcinoma.» *Boletín oficial del Colegio de médicos de Madrid*, 1896.

Regaud (Cl.) et Cremieu (R.): «Sur la formation temporaire de tissu myéloïde dans le thymus, pendant l'involution de cet organe consécutive à l'action des rayons X.» *Comptes-Rendus Société Biologie*, t. LXXIV, p. 960, 1913.

Sabrazes (J.) et Lafon (Ch.): «Granulome de la lèvre à mastzellen et à éosinophiles chez un cheval.» *Folia Haematologica*, t. VI, p. 3, 1908.

Schreiber (L.): «Ueber ein bequemes Objekt zum Studium der Mastzellen (Clasmatocyten).» *Münch. mediz. Wochenschrift*, p. 2075, 1902.

SOBRE LA HISTOGÉNESIS Y FILOGENIA DE LA CARAPAZA ÓSEA DE LOS DESDENTADOS [1]

POR

MIGUEL FERNÁNDEZ

La carapaza de los tatúes se compone, como parece haberlo probado por primera vez d'Alton (1833), de dos partes: una epidermal, las escamas córneas, y otra dermal, las placas óseas. Por estudios en el peludo (*Dasypus villosus* Desm.), la mayoría de los que son aún inéditos, he llegado a las conclusiones siguientes con respecto a la filogénesis de las formaciones epidermales de los desdentados y de los mamíferos en general (Fernández, 1921):

1. La escama córnea del peludo y de los antepasados de los mamíferos es homóloga a la de los reptiles, de que deriva directamente. (M. Weber, 1893, 1904.)

2. El «botón», una formación del epidermis muy desarrollada en los embriones del peludo y que aparece antes de la escama, haciéndose luego rudimentario, corresponde al «disco del pelo» (*Haarscheibe*), descrito por Pinkus (1905) en el hombre y algunos otros mamíferos adultos, y deriva de un órgano sensitivo situado debajo de la punta posterior de la escama en los antepasados reptiloides de los mamíferos actuales.

3. Los pelos y las cerdas del peludo y de los mamíferos derivan de órganos sensitivos, situados en los antepasados reptiloides en o debajo de los bordes—sobre todo laterales y posteriores—de las escamas. A esta última conclusión llegó simultánea e independientemente F. Preiss (1921-1922), partiendo de estudios en ciertos lagartos, por lo que esta hipótesis sobre el origen del pelo gana mucho en probabilidad.

Como en los fetos y el recién nacido del peludo que habían servido para los estudios mencionados no están aún esbozadas las osificaciones

[1] Trabajos del Laboratorio de Zoología del Museo (Universidad nacional) de La Plata, número 21.

de la carapaza, describiré algunas observaciones hechas sobre el neo-nato de la mulita (*Tatusia hybrida* Desm.), especie más precoz, al respecto, que el peludo. El ejemplar en cuestión era aproximadamente de un día de edad y fué fijado algunas horas después de su muerte en bicloruro-ácido pícrico seg. Rabl, y conservado luego durante varios años en alcohol. Los trozos de la piel fueron descalcificados en alcohol al 80 por 100 con 3 por 100 de ácido nítrico.

Hasta el año de 1913 no apareció ni sobre la histología ni la histogénesis de las placas óseas de los tatúes ninguna investigación detallada, limitándose también Roemer (1893), a quien debemos el mejor estudio sobre la embriología de la coraza, a indicar la aparición de estas osificaciones dermales; pero sin entrar en mayores detalles respecto a su estructura.

Siempre se habían considerado, sin embargo, dichas placas como osificaciones directas o primarias dentro del tejido conjuntivo cutáneo; tuvo que llamar, por tanto, la atención cuando el primer trabajo dedicado a su génesis, el de Bugarsky-Ilitsch (1917), llegó a la conclusión de que el hueso es precedido por cartílago, y que, por lo tanto, estas osificaciones dermales difieren en este punto de todas las demás, excepción hecha quizá de ciertos huesos del cráneo, en los que, aunque primitivamente dermales, pueden aparecer secundariamente núcleos de cartílago (por ejemplo, el palatino de los mamíferos).

En vista de este resultado una reinvestigación parecía necesaria.

El cutis de mi ejemplar de mulita recién nacida varía entre unos 200 a 250 μ de espesor, y las diversas capas que lo componen no se hallan bien diferenciadas, como, por ejemplo, en el neo-nato del peludo. En preparaciones coloreadas con hematoxilina Delafield nótase, en efecto, tan sólo una cierta aglomeración de los núcleos de las capas superficiales del cutis. Empleando resorcina-fuchsina (seg. Weigert) o azul de metileno-naranja (seg. Mallory) u otros colorantes que hacen resaltar los haces del tejido conjuntivo, es posible distinguir las tres capas siguientes; pero, aun así, menos netas de lo que aparecen en el peludo con colorantes comunes:

1. Una gruesa capa interna (de $^1/_2$ a $^1/_3$ del espesor total del cutis), cuyos haces son en general paralelos a la superficie, alternando grupos de haces longitudinales con otros transversales, de lo que resulta un denso

retículo. Los haces de esta zona se hallan más apretados los unos contra los otros que los de la siguiente, y en relación el número de células es menor.

2. Una capa de casi igual espesor, caracterizada por el gran número de fibras que se dirigen hacia la superficie (fibras de Sharpey), muy escasas en la interna. Es posible seguir las ramificaciones de estas fibras hasta la base del epidermis y aun entre las células de ésta.

3. Debajo del epidermis se halla una capa delgada que, debido a los numerosos haces nerviosos y vasos, paralelos a la superficie, aparece clara. Ella, a su vez, está cubierta por una delgadísima membrana formada por haces conjuntivos muy apretados los unos contra los otros y paralelos a la superficie. La división en las tres capas enumeradas tiene simple valor topográfico.

Como resulta de la comparación de preparaciones comunes con otras teñidas por colorantes para el tejido conjuntivo, las células son en las zonas ricas en haces siempre más escasas que en las donde éstas escasean relativamente. Las células conjuntivas poseen en general numerosas prolongaciones; pero en las regiones internas ricas en fibras son más aplanadas. Sus núcleos son, en este caso, obscuros y frecuentemente alargados; por ejemplo, de unas 6 a 7 μ de largo por 2 μ de ancho.

Los relativamente fuertes nervios y vasos provenientes del subcutis se dirigen, después de perforar la capa interna, hacia las cerdas del borde caudal de la escama, quedando siempre dentro de la segunda zona, muy cerca de su límite interno. Arrancan de ellos otros más pequeños que corren perpendicularmente hacia la superficie, donde, debajo del epidermis, constituyen una parte esencial de la capa delgada (3), ya mencionada. En su recorrido los rodea el hueso en formación, de lo que resultan grandes perforaciones dentro de éste. Vasos y nervios ya tienen el mismo recorrido en embriones relativamente jóvenes; el hueso dermal, por lo tanto, se forma mucho más tarde que ellos.

Los esbozos de las placas óseas se hallan en la segunda capa del cutis, inmediatamente hacia afuera de los grandes nervios y vasos (fig. 1.ª).

Las placas óseas aún no han llegado a la extensión que tienen en el adulto, no coincidiendo el límite de cada una con el de la escama córnea, debajo de la cual se halla. Las de la carapaza cefálica (fig. 2.ª) ocupan sólo el centro de la escama correspondiente, y entre ellas y los pelos que indican el límite de la escama hay una zona considerable toda-

vía libre de hueso. En las bandas libres, el hueso falta debajo de las llamadas escamas accesorias (*Eclegschuppen*, *écailles marginales*), y sólo se ha formado por ahora debajo de la mitad craneal de las escamas principales (*Hauptschuppen*, *écailles fondamentales*) [1], no llegando a su borde caudal. Los bulbos de las cerdas posteriores de la escama no están, por lo tanto, aún rodeados por substancia ósea. En cambio, hacia ambos la-

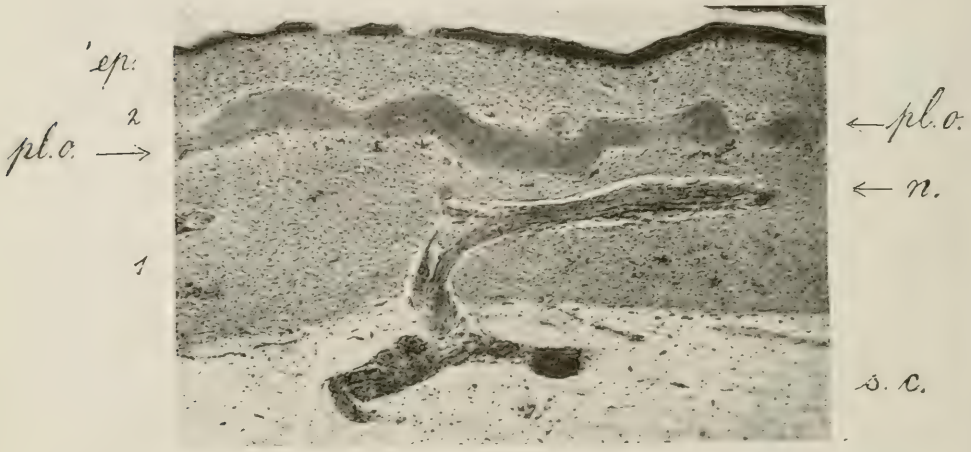


Fig. 1.ª Corte longitudinal por el cutis de la primera banda libre con una placa ósea (*pl. ó.*) cortada en casi toda su longitud. Debajo de ella un nervio (*n.*), y junto a él (a su izquierda y en el subcutis) un vaso. Se distinguen la primer capa más densa (1) y la segunda más floja (2) del cutis. La tercer capa, debajo de la epidermis (*ep.*) no se distingue a causa del poco aumento: *s. c.*, subcutis. Carmín borácico, azul de anilina-naranja G. seg. Mallory. × 100 [2].

dos, el hueso ya se interna con frecuencia entre los pelos implantados en el límite entre escama principal y accesoria (fig. 3.ª).

Dentro de cada placa ósea subsisten los agujeros mencionados que permiten el paso a nervios y vasos.

Según resulta de estas observaciones, la placa ósea, debajo de cada escama, es única y parece haberse formado de un solo centro, del cual se extiende a todas direcciones, y no por la fusión de muchas pequeñas plaquitas, como fué descrito por Roemer (1893). El párrafo de Roemer no

[1] La escama principal de Tatusia corresponde al «área media» de la escama del peludo.

[2] Todas las figuras se refieren a una mulita (*Tatusia hybrida* Desm.) de un día de edad.

es muy claro; podría hasta entenderse que las pequeñas osificaciones que él creyó observar, no sólo se reúnen para formar las placas aisladas sino que finalmente cada anillo, o hasta toda la carapaza, constituiría en el adulto una masa continua de hueso. El más ligero examen demuestra, sin embargo, que cada placa está perfectamente separada de las vecinas, y en cortes hasta he hallado una especie de articulaciones rudimentarias entre las de una misma hilera.

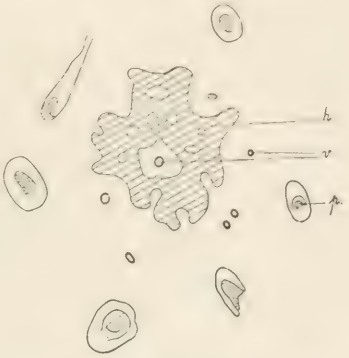


Fig. 2.ª—Corte horizontal por una placa ósea de la coraza cefálica: *p*, pelos que rodean la escama correspondiente; *h*, placa ósea; *v*, vasos. × 45.

Los trocitos óseos que en la figura 15 de Roemer aparecen entre los esbozos pileales son prologaciones laterales de la placa central (iguales a las figuradas en las figuras 6.ª y 7.ª de esta comunicación) y no esbozos aislados. El error de interpretación de Roemer proviene de que probablemente no tuvo a su disposición series completas de cortes, ni observó preparaciones totales por transparencia. Bugarsky-Ilitsch (1914) no sólo cree poder comprobar la opinión de Roemer, sino que domina las pequeñas plaquitas óseas (es decir, las prolongaciones de las placas entre los esbozos pileales) «escamas de primer orden», y las placas enteras, «escamas complejas». Pero tampoco de sus figuras resulta que las plaquitas que en los cortes publicados aparentan estar separadas lo estén en realidad, y no constituyan partes periféricas de una placa central. Esta suposición es tanto más probable, por cuanto los ejemplares que ambos autores tenían a su disposición no parecen ser relativamente más jóvenes que el que describo.

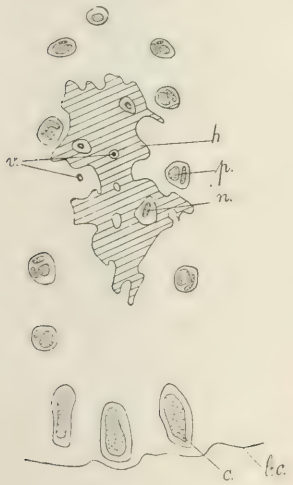


Fig. 3.ª— Corte horizontal por una placa ósea de una banda libre: *p*, pelos con sus glándulas; *c*, cerdas del borde caudal; *h*, placa ósea; *v*, vasos; *n*, nervios; *b*, *c*, borde caudal de la banda libre. × 30

Si las placas óseas se forman partiendo cada una o de un solo centro o por la unión de varios elementos primarios, tiene cierta im-

portancia desde el punto de vista filogenético; pues si la segunda suposición podría probarse, este hecho apoyaría la hipótesis de que los pequeños huesecillos, dentro de la piel de *Grypotherium* y *Mylodon*, podrían corresponder a las escamitas de primer orden, y que, por lo tanto, dichos gravígrados representen, en cuanto a su piel, un estadio por el cual probablemente habrían pasado también los antepasados de los tatúes. Si, por el contrario, y como parece ser el caso, cada placa de los tatúes toma origen de un centro único, desaparece una de las principales semejanzas que podrían invocarse para establecer una homología entre una y otra formación.

Estructura de las placas óseas.—En los cortes, las placas óseas se distinguen del tejido conjuntivo cutáneo por su relativa escasez en células. El corte por una prolongación lateral de una placa, cuya área era de 175 μ × 45 μ, contenía, por ejemplo, en su interior 11 núcleos y 8 en la periferia, mientras otra área de igual tamaño inmediata a la placa, pero situada ya dentro de la zona interna del cutis, contenía 60 núcleos, y en la segunda zona cutánea los núcleos abundan aún más.

Las células de las placas óseas se hallan dentro de cavidades (de unas 6 a 8 μ de diámetro), de cuyas paredes el plasma se ha separado al contraerse por la fijación. Los núcleos son obscuros y de forma peculiar; con frecuencia son semilunares, muy delgados (menos de 1 μ), a veces con los extremos abultados y la parte media adelgazada.

Las células no están dispuestas en grupos de dos o más, rodeadas por cápsulas especialmente diferenciadas dentro de la substancia fundamental, como sería característico para el cartílago.

Las células tienen en la periferia del hueso la misma disposición que dentro de él; también en ella se hallan en general aisladas, y sólo de vez en cuando se observan grupos en que las células están algo más cerca las unas a las otras. Falta la disposición epitelioide, tan característica para la capa de osteoblastos de los huesos del endoesqueleto en formación, y que, por ejemplo en la mulita, es muy aparente en las osificaciones cutáneas del cráneo en el estadio 24 (de 24 mm. de largo total).

La substancia fundamental de las placas no se halla, por lo tanto, cubierta del todo o en grandes áreas por osteoblastos que la separaran del tejido adyacente, sino que existe por entre las células una amplia comunicación de la substancia fundamental del hueso con la del tejido conjuntivo, por ahora no modificado, del cutis.

La substancia fundamental del hueso muestra una estructura fibrilar

muy marcada; aparte de los haces de fibrillas que provenientes del tejido conjuntivo atraviesan el hueso, se nota que su substancia fundamental está constituída por numerosísimos hacecillos, muy acolados los unos a los otros o que se entrecruzan en las más variadas direcciones. Las fibrillas se hallan tan juntas que no es posible distinguir entre ellas una substancia «amorfa» que las uniría. En caso de existir, su cantidad sería muy escasa comparada con la del tejido conjuntivo cutáneo.

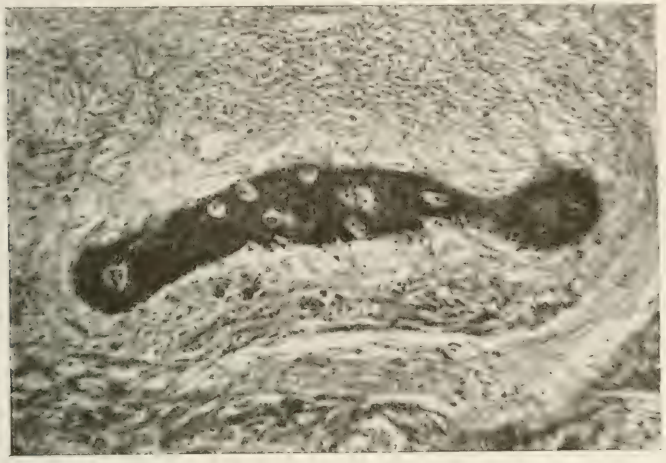


Fig. 4.ª—Corte longitudinal por la segunda banda libre; la parte figurada es un trozo de una placa ósea situado entre dos nervios que perforan a ésta. El nervio posterior aparece debajo y a la derecha de la placa. Alrededor del hueso existe la zona clara, escasa en fibrillas conjuntivas, y cuyas células están rodeadas por un hueco en forma parecida a las células óseas. Las células de la aureola no se distinguen netamente, debido a la fuerte coloración de los haces conjuntivos. Muchos de éstos («fibras de Sharpey») penetran dentro del hueso. Resorcina-Fuchsina seg. Weigert. × 300.

Ante todo, en la periferia del hueso en formación en la «banda obscura» puede notarse con facilidad que las cavidades óseas que rodean las células están delimitadas por haces de fibrillas de la substancia fundamental. Esto es aparente, sobre todo si alguno de los haces que bordean la cavidad proviene del tejido conjuntivo y se interna luego dentro del hueso, mientras suele ser menos nítido si los haces que forman la cavidad ósea quedan dentro del mismo hueso sin pasar al tejido adyacente.

Lo mismo puede observarse con respecto a las cavidades óseas situadas en el interior del hueso. La cavidad puede estar delimitada en parte por fibrillas cortadas longitudinalmente, en parte por otras transversales,

las que aparecen entonces como cuadradas o rectangulares. Los espacios muy finos subsistentes entre ellas son las partes basales de los canalículos óseos que parten de la cavidad. Pueden seguirse éstos un trecho considerable dentro del hueso, y a menudo llegan hasta la superficial, donde se abren en el tejido conjuntivo.

Por lo general, sólo pueden seguirse las fibrillas de la substancia fundamental un corto trecho dentro del hueso, y no es posible dilucidar si se continúan o no en el tejido conjuntivo que los rodea. En cambio, todos

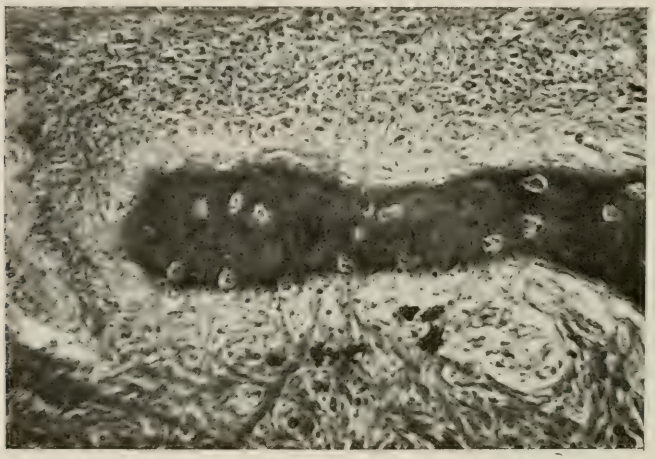


Fig. 5.ª—Corte longitudinal por otro trozo central de la misma placa; también rodeado por la zona clara, y con numerosas «fibras de Sharpey» que perforan el hueso o entran en él. Igual coloración y aumento que la figura anterior.

aquellos haces que, provenientes del cutis, atraviesan la zona clara concéntrica que rodea el hueso, pueden seguirse dentro de éste, siendo frecuente que se dividan en varios hacecillos más pequeños y hasta en fibrillas aisladas; pero también varios o muchos pequeños haces de tejido conjuntivo pueden reunirse en un haz mayor al penetrar dentro del hueso (figs. 4.ª a 6.ª)

Es frecuente observar haces de fibrillas que atraviesan el hueso por completo, sin dividirse y sin que se separen de ellas fibrillas aisladas (fibras de Sharpey). En este caso—en la preparación fijada—, el haz corre dentro de un canal que aparece sobre el corte como una línea clara que lo acompaña de ambos lados, por lo que resulta muy netamente separado del resto de la substancia fundamental (fig. 5.ª)

En general, la substancia fundamental del hueso se tiñe como las fibrillas del tejido conjuntivo; pueden, sin embargo, existir entre ambas pequeñas diferencias en el matiz. Hacia su periferia, el hueso suele estar contorneado por una línea relativamente ancha, no muy bien delimitada hacia adentro. La estructura fibrilar de ella es más neta aún que la del

Fig. 6.ª—Corte longitudinal por la segunda banda libre. La parte figurada es una prolongación lateral de una placa ósea, situada entre dos esbozos de pelos con sus glándulas. El hueso está rodeado por la ancha zona clara, con pocos haces conjuntivos, a la que a su vez sigue el tejido conjuntivo común del cutis. Éste forma delante y detrás de la zona clara una especie de ancho tabique dorsoventral, obscuro en la figura, fuera del que siguen los esbozos de los pelos, de los que aparece sobre la figura, ya del todo en sus bordes, sólo una pequeña parte del tejido muy claro que los rodea, y trozos de la glándula sudorípara. El hueso está rodeado, sobre todo en su borde ventral y ventral-anterior, por una banda más clara en la que entran las fibras del tejido conjuntivo que han pasado por la ancha zona clara, y cuyo grado de tinción coincide con el de aquéllas. El ancho de la banda es en la figura de 1 a 2 mm. Tampoco en esta preparación las células de la «aureola» se destacan, debido a la coloración. Resorcina-Fuchsina seg. Weigert. × 300.

hueso, y su comportamiento tinctorio igual al de las fibrillas del tejido no osificado del cutis (fig. 6.ª)

No puede caber duda que esté compuesta por haces de fibrillas del mismo carácter que los del tejido conjuntivo cutáneo. Pero también en ella las células son tan escasas como en el interior del hueso, y alrededor de cada una existe, como en los células óseas, un hueco. Es probable que la substancia fundamental de esta banda tenga ya la misma consistencia que la del hueso, y que pueda considerársela como la parte más nueva

de éste, en que la substancia fundamental ósea está formándose o transformándose de la del tejido conjuntivo. Constituye esta faja el límite periférico del hueso en formación.

Alrededor sigue una zona, por lo general ancha, que, en especial en preparados tratados por colorantes para el tejido conjuntivo, resulta incolora, debido a la escasez de haces de fibrillas conjuntivas (figs. 4.ª a 6.ª) Faltan en ella casi por completo los haces de disposición longitudinal o transversal, es decir, los paralelos a la superficie, y sólo subsisten los perpendiculares, los mismos que se continúan en la substancia fundamental del hueso o la perforan.

Debe existir en esta región una substancia fundamental «amorfa» relativamente considerable que no se colora ni con colorantes nucleares, ni con los del tejido conjuntivo, pues se observa que las células, también relativamente escasas, aunque en general más numerosas que en el hueso, se hallan dentro de huecos de cuya pared su protoplasma se ha retirado en forma parecida, si bien no tan marcada como se observa en el hueso. Algo parecido suele también observarse a menudo en otras regiones del tejido conjuntivo cutáneo en que los haces escasean.

Las células de la zona mencionada son algo más grandes que las del hueso, pero no tan achatadas como las del tejido conjuntivo rico en fibrillas, ramificándose más bien en todas direcciones; sus núcleos no tienen forma de varilla, y son más bien ovalados con substancia cromática reticulada.

Alrededor de la zona clara comienza el tejido conjuntivo de estructura común. Ofrece especial interés que en la periferia de la zona o inmediatamente fuera de ella exista en muchas partes una fuerte aglomeración de células (fig. 7.ª), que suelen ser aquí relativamente más numerosas aún que en la parte del cutis en que más abundan, es decir, debajo del epidermis. Resulta así una zona celular, ante todo neta en cortes por las prolongaciones laterales de las placas, de modo que éstas aparecen rodeadas a cierta distancia por un grueso círculo de células, las que forman alrededor de ellas una especie de «aureola». También alrededor de otras partes de la placa es posible observarlas, sobre todo en preparaciones teñidas sólo con colorantes nucleares, en que los haces de fibrillas no resaltan tanto.

Todas las estructuras características del hueso y de su vecindad, como son: la abundancia en haces fibrilares, la relativa escasez de células, la

zona clara pobre en fibrillas, la «aureola» de células, aparecen inmediatamente con la formación del hueso. Ni un estadio de la mulita poco menos desarrollado (155; largo vert.-cocc. 60 mm.), ni el peludo recién nacido, ambos aún sin osificaciones dermales, muestran en su cutis indicio alguno de estas estructuras, y es imposible indicar en ellos dónde aparecerán luego los primeros esbozos de las placas óseas de la carapaza. A medida que la placa crece, la zona clara, escasa en fibrillas y la «aureola» de células, «emigrarán» sucesivamente hacia la periferia: la segunda llegará a

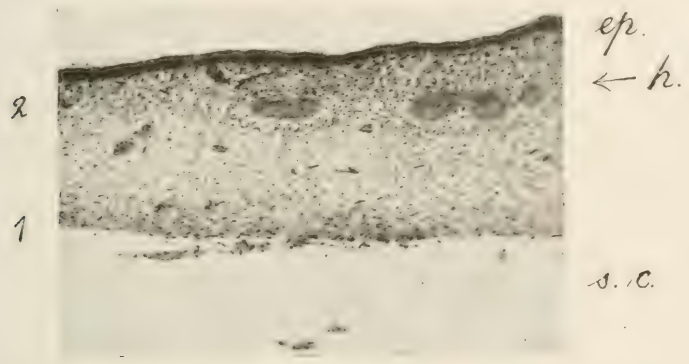


Fig. 7.ª—Corte longitudinal por la última banda de la carapaza escapular. Se observan varias prolongaciones laterales de una placa ósea, similares a la anterior. Alrededor de cada una, pero en especial de la más craneal (izquierda en la figura), se nota primero la zona clara, y luego, alrededor de ella, la «aureola» de células, comparables a los «osteoblastos» de la osificación común. Se nota también que la capa interna del cutis (1) contiene relativamente menos células que la que le sigue (2). Los haces de fibrillas no aparecen, debido a la coloración. Hematoxilina Delafield. × 100.

ocupar, pues, sucesivamente regiones que poco antes contenían menos células, y la primera ocupará el lugar de ella, es decir, se extenderá en partes en que los haces de fibrillas abundaban poco antes. No me fué posible seguir en mi material, no del todo perfecto en cuanto a su fijación, los fenómenos íntimos que acompañan esta «emigración» de las zonas que rodean el hueso en formación.

En cuanto al significado fisiológico que pudieran tener las células de la «aureola», salta a la vista el parecido de su disposición con relación al esbozo de la placa con la de los osteoblastos en la osificación periférica común. Estos, sin embargo, difieren de aquéllos en que están en contacto directo con la substancia ósea en formación, mientras las células de la «aureola» se hallan separadas del hueso por la zona clara. Los osteoblas-

tos constituyen además, como lo ha indicado ya Gegenbaur (1864), autor del nombre, una «capa continua de células», mientras que por entre las de la «aureola» de las placas de la mulita pasan no sólo numerosos haces de fibrillas, sino que subsiste, en general, una amplia comunicación entre la substancia fundamental del tejido conjuntivo común del cutis por un lado, y la de la zona clara (y, por lo tanto, del hueso) por el otro.

En el hecho de cubrir los osteoblastos el área ósea respectiva en forma *continua* reside, según Gegenbaur (1864, págs. 348 y 354), la prueba de la acción osteogenética de estas células, pues todos los elementos situados fuera de ellas no podrán entrar en contacto con la substancia ósea en formación por impedirlo la capa de osteoblastos, y, por lo mismo, tampoco podrían participar en la formación del hueso. Como resulta de la descripción que antecede, las células de la «aureola» no se comportan como los osteoblastos de la osificación común, y, por lo tanto, tampoco es posible indicar el grado de participación que ellas pueden tener en la formación del hueso de la carapaza. Es, por el contrario, bien dudoso cuánto se debe en la osteogénesis de las placas a su actividad, y cuánto a los haces de fibrillas y células comunes del tejido conjuntivo ya diferenciado. Si parte de las fibrillas de la substancia fundamental ósea, o sólo la escasísima substancia interfibrilar se forman por su actividad; si acaso su *rôle* se halla reducido a ciertas tareas en la calcificación de la substancia fundamental ya existente, o si tuvieran sólo función nutridora y no formativa en cuanto a las estructuras del hueso, agrupándose alrededor del hueso en formación, sólo por tener lugar en él modificaciones relativamente considerables, para las que un mayor intercambio de substancia es imprescindible, sería posible que por el estudio de animales jóvenes de distinta edad, ya sea de la mulita o de otro tatú, conservados en forma apropiada, se llegara a resultados inesperados con respecto a puntos fundamentales y generales de la osteogénesis.

Como se habrá visto, no hay en los esbozos de las placas otras células que las de la «aureola», que podrían compararse con los osteoblastos. La distinta disposición de unas y otras quizá se deba a las condiciones muy diferentes en que la formación del hueso se efectúa en uno y otro caso, ante todo a la edad de los animales y al grado de diferenciación que han alcanzado sus tejidos. En efecto, he indicado (1916) para la mulita la primera osificación de la clavícula y del cartílago de Meckel en un estadio de 14,2 mm. de largo máximo (embrión 30), y la de los hue-

sos superpuestos («dermales») del cráneo en un embrión de 24 mm. (estadio 24). Para el hombre, Keibel y Elze (1908) anotan las primeras osificaciones directas en embriones de más o menos el mismo tamaño (16 a 24 mm. de largo máx.=embriones núm. 63 a 84 de sus tablas).

En semejantes estadios, el tejido conjuntivo en que se efectúa la osificación no es sino una masa de jalea («tejido conjuntivo embrionario»), dentro de la que movimientos celulares se efectuarán con muchísima facilidad. En todo caso, este tejido difiere, en cuanto a su consistencia y estructura, muchísimo del cutis perfectamente fibrilar de los jóvenes armadillos ya nacidos. Y aun en estadios relativamente más avanzados, el tejido conjuntivo laxo en que suele efectuarse la osificación común no ofrecerá la misma resistencia que el cutis.

En todo caso, la génesis de las placas óseas de la carapaza de la mulita (y probablemente la de los demás armadillos) difiere bastante de la de los huesos dermales comunes de los mamíferos. No puede, sin embargo, caber duda de que se trata de una osificación directa que se efectúa en el cutis ya muy diferenciado, y sin que intervenga una condrificación temporaria, como creyó haber visto Bugarsky-Ilitsch en el tatú negro.

* * *

De los datos que anteceden resulta, lo mismo que de los de Roemer (1893) y de Bugarsky-Ilitsch (1914), que la formación de las placas óseas de la carapaza de los desdentados comienza muy tarde. Roemer no halló osificaciones en un embrión del peludo *(D. villosus)* de 12 cm. de largo (n. coc.), mientras otro del tatú negro *(Tatusia novemcincta)* del mismo tamaño, ya poseía pequeñas placas parecidas a las de la mulita neo-nata arriba descritas.

El estadio más joven de *Tatusia novemcincta*, en que Bugarsky-Ilitsch halló esbozos de placas, tenía 21 cm. de largo (probablemente de largo total, incluso cola), y en un animal joven de 30 cm. de largo, que probablemente habrá tenido ya varias semanas de vida (pues la autora cita en el mismo trabajo un neo-nato de 23 cm. de largo), las placas tampoco parecen haber alcanzado su extensión completa. Como ya hice notar más arriba, la indicación de ambos autores de que cada placa se forma por la fusión de varias plaquitas pequeñas, ubicadas entre los esbozos pileales, se debe probablemente a errores de observación.

En el peludo (*Dasypus villosus* Desm.), la carapaza ósea hasta se forma más tarde que en el género Tatusia, no existiendo en su recién nacido indicio alguno de osificación cutánea. Podría formularse la pregunta, si el solo hecho de su aparición ontogenética tardía es suficiente para deducir de él que la carapaza ósea de los armadillos sea también filogenéticamente un órgano moderno.

Esto no es el caso, pues parece ser una característica general de las osificaciones dermales, hasta de las de los vertebrados muy primitivos, que ellas aparezcan en una época relativamente avanzada de la vida individual. Voelzkow (1899), quien da una descripción de varios fetos de *Crocodilus madagascariensis*, no indica para ninguno de ellos la existencia de osificaciones dermales, ni aun para su último estadio, el animal que acaba de hacer eclosión, y ya en un todo semejante al adulto. También en los ictiópsidos las escamas óseas aparecen muy tarde. Semon (1901) no las halló en el embrión más adelantado de Ceratodus (de 17,8 mm. de largo) que tuvo a su disposición, y en el cual la clavícula y el cleithrum ya forman delgadas placas óseas. El tejido óseo esponjoso en la base de ciertos esbozos dentarios aparece aún antes, hallándolo Semon en una larva de 13,9 mm. También los órganos sensitivos de la piel aparecen relativamente temprano: el primer esbozo de la línea lateral en una larva de 10,2 mm, los órganos sensitivos de la misma poco después, y en animales de 15,7 mm. formaciones similares existen también del lado dorsal y ventral de ella.

La aparición tardía de las placas óseas del exoesqueleto, tanto en comparación con los huesos del endoesqueleto, como con otros órganos de la piel, es por lo tanto un fenómeno general, y por lo mismo no utilizable, sin más, para deducciones filogenéticas.

La configuración especial de la carapaza del género Tatusia, en que el límite de las escamas córneas no coincide con el de las placas óseas, induce a creer que ambas carapazas, la córnea y la ósea, no se han formado a un tiempo. Tampoco esta deducción es admisible. En la mayoría de los armadillos, y así también en el género Dasypus, los límites entre las escamas coinciden con los de las placas óseas, de manera que debajo de cada escama córnea se halla una placa de hueso del mismo tamaño y relieve. Sólo las prolongaciones de las placas de las bandas libres, que se internan dentro de la zona blanda entre dos bandas, no están cubiertas por una parte escamosa correspondiente.

En cambio, en el género Tatusia no coinciden ni en la carapaza escapular y pelviana ni en las bandas libres las escamas con las placas óseas, sino que, como es conocido desde hace tiempo (D'Alton, 1833, H. Meyer, 1848-49), el centro de cada placa ósea está cubierto por una escama córnea, la que por su posición corresponde al área media de la escama del peludo *(Hauptschuppe, écaille fondamentale)*, mientras sobre las suturas entre las placas óseas existen otras pequeñas escamas más *(Furchungsschuppen, écailles marginales)*, que, por lo tanto, cubren a la vez las zonas marginales de dos placas óseas adyacentes. Las suturas entre las placas están, pues, cubiertas por escamas córneas, y viceversa, los límites entre las escamas se hallan sobre las placas óseas (compárese al respecto las láminas de Lahille, 1895). Ahora bien: como a pesar de ello el relieve de la carapaza córnea y de la ósea es el mismo, la suposición de que ambas se hubieran formado en distinta época filogenética, moldeándose la una sobre el relieve ya existente de la otra, parece ofrecer la explicación más fácil de este hecho curioso. Sin embargo, otra es quizá más probable. Si se compara una banda libre del peludo y de Tatusia (por ejemplo, de la mulita) no puede caber duda de que a la única escama intercalada de esta última corresponden las dos hileras de áreas laterales de dos escamas vecinas del peludo. Si se acepta la configuración de la escama de éste como primitiva, basta imaginarse que las dos hileras de áreas laterales se hubieran unido en una única masa de cuerno, la que después se habrá separado de las dos áreas medias respectivas, para derivar sin gran dificultad la conformación de la carapaza de Tatusia de la más común en los armadillos.

La carapaza ósea de este género especializado conservaría, pues, el aspecto que ambas corazas, la córnea y la ósea, tenían en los antepasados, y sólo la primera se habría modificado posteriormente.

Una prueba, a mi entender concluyente, de que la carapaza ósea de los armadillos es una formación secundaria, adquirida después de que estos animales ya tenían el carácter de mamíferos, lo constituye el hecho que los pelos se hallan implantados dentro de las placas óseas, perforándolas en gran parte de su espesor. En los tatúes existen dos variedades de pelos, de los que unos, las cerdas del borde caudal de las escamas, se hallan muy desarrollados en el adulto, mientras de los otros, los pelos que se hallan sobre la escama en *Dasypus* o alrededor de la escama principal de Tatusia, subsisten en el adulto sólo las glándulas muy desarrolladas (por lo menos en *Dasypus*, que he estudiado al respecto). Sin embar-

go, también estos pelos alcanzan su desarrollo completo, y aun existen en el neo-nato de la mulita como también en el del peludo. Poco más tarde, en el animal joven, desaparecen, cayéndose probablemente sin ser repuestos [1]. Este proceso, aún no estudiado, se efectúa en todo caso después de haber rodeado el hueso al pelo conjuntamente con sus grandes glándulas, las que quedan alojadas, por lo menos en el peludo, en el interior de grandes cavidades esféricas dentro del hueso. En el peludo adulto, aunque rara vez, uno que otro de estos pelos subsiste.

Tanto Roemer como Bugarsky-Ilitsch, ya se han basado en este argumento para probar que los tatúes descienden de mamíferos de pelaje denso, y que tanto sus escamas córneas como las placas óseas son formaciones secundarias. Si se admite que los mamíferos han tomado su origen de reptiles cubiertos por escamas córneas, las que se han conservado, por ejemplo, en los pangolines y tatúes, habiendo desaparecido en la mayoría de los demás (M. Weber, 1893 y 1904), y que los pelos son órganos sensitivos de los mismos reptiles (F. Preiss, 1921 y 1922, Fernández, 1921) transformados posteriormente, la primer conclusión no es aceptable y la segunda tampoco, en lo que se refiere a las escamas córneas, pero convengo con ambos autores (Roemer, Bugarsky-Ilitsch) en que es imposible que los pelos, ya que están implantados dentro de las placas óseas, se hayan formado después de ellas [2]. Al transformarse el órgano sensitivo en el pelo, la parte implantada debió alargarse más y más, hundiéndose por lo tanto el bulbo más y más en el cutis. Si la placa ósea ya hubiera existido en ese momento, habría impedido que el bulbo se internara dentro de ella. Por lo menos no me es conocido ningún caso, ni normal ni patológico, en que los pelos penetraran dentro de un hueso ya existente.

Debemos aceptar, por lo tanto, que la carapaza ósea de los tatúes se ha formado cuando los pelos tenían ya forma de tales, es decir, en animales en que además de la carapaza córnea existía un cierto pelaje.

[1] No parece probable que el conducto de la glándula sudorípara puede llegar a ser cortado por el hueso en formación, como lo indica Roemer (fig. 16) para el tatú negro. Como ya tuve ocasión de explicar más arriba, Roemer no debe de haber empleado series completas de cortes, y el trozo del canal glandular que falta en el corte figurado se habrá hallado en alguno de los vecinos.

[2] A no ser que se suponga que habrían existido con anticipación muchas pequeñísimas osificaciones aisladas dentro del cutis, suposición que, como he dicho más arriba, no es apoyada por la ontogénesis de las placas.

También de los hallazgos paleontológicos resulta que la carapaza ósea de los tatúes era en épocas no muy lejanas menos desarrollada que en la actualidad. Tanto Ameghino (1892) como Scott (1904, vol. 5, part. I) indican que en los Dasipódidos del Santa Cruz bandas movibles ocupaban el lugar de la carapaza escapular. Además, según Ameghino, en algunos géneros (por ejemplo, en *Eodasypus)* bandas movibles habrían existido también en lugar de la carapaza pelviana. En todo caso el número de bandas libres era muy grande en las formas de aquella época. Scott ha contado en *Stegotherium* 20 de ellas en posición natural, mientras en *Prozaedius* existen por lo menos 14, pero probablemente un número mayor. Llamó también la atención de Scott el hecho que en ningún género del Santa Cruz, con excepción de la forma aberrante *Peltephilus (*según Ameghino) se encontraran placas de una coraza caudal. En vista de los numerosos ejemplares con vértebras caudales bien conservadas, Scott admite como posible que todas las formas del Santa Cruz tuvieron colas sin carapaza, aunque opina que esto parezca muy improbable.

Resulta de estos datos que la carapaza de los tatúes de aquella época era en un todo menos perfecta que la de la mayoría de los actuales. En cuanto a la carapaza, esas formas representaban un grado de desarrollo aún menor, como el que entre los actuales tiene el rabo molle (Cabassus).

El mismo problema que acabamos de discutir para la carapaza ósea de los tatúes se presenta también para los huesecillos que forman el esqueleto dermal de varios *Mylodontidae* y cuya estructura ha sido estudiada en detalle por varios autores, sobre todo en la piel aún semifresca de *Crypotherium domesticum* Roth, de la Caverna, Eberhard. (Jakob, 1902; Loennberg... Smith-Woodward, 1899.)

Scott opina que entre los gravígrados del Santa Cruz se hallan los precursores, cuando no los antepasados reales de casi todos los grandes géneros pleistocenos de la América del Norte y del Sur, y que en todo caso pueden considerarse los géneros del Santa Cruz prácticamente como tales, por representarlos en todos los puntos esenciales de su estructura.

Aunque Scott no halló restos de un esqueleto dermal en ninguna de las especies del Santa Cruz, no quiere, sin embargo, excluir en absoluto la existencia de estas osificaciones sino para las dos familias de los *Megalonichidae* y *Planopsidae*. Los restos de los *Mylodontidae* son tan escasos (en general sólo cráneos, vértebras aisladas y huesos de las extremidades), que cree no deber atribuir importancia al hecho de no haberse hallado

osificaciones dermales en estos ejemplares. Después de hacer constar que el material es insuficiente para decidir definitivamente si los antepasados de los gravígrados tenían osificaciones dermales, o si éstas fueron adquiridas independientemente por los milodóntidos, llega a la siguiente conclusión como la «quizá menos improbable» (pág. 363): «that the single ancestral group of American edentates possessed dermal ossifications which were not exposed on the surface or covered merely with epidermal scales, but concealed within the skin, which was covered with hair; that in the Loricata they gradually assumed the forms so familiar in the glyptodonts and armadillos, while in the other orders they were lost, except in a single family of the Gravigrada.»

Me parece que esta opinión, emitida por Scott con toda reserva, es menos probable que la de que todos los desdentados americanos desciendan, como los mamíferos, en conjunto, de formas con carapaza córnea bien desarrollada, con relativamente escaso pelaje (véase Fernández, 1921) y sin osificaciones dermales.

En efecto, en otro párrafo de la misma obra, Scott indica que en el Santa Cruz las tres familias de gravígrados son aún tan semejantes entre sí que se reunirían sus representantes en una sola familia si no se conocieran las formas más recientes. La divergencia entre todos los gravígrados del Santa Cruz es, por lo tanto, muy pequeña comparada con las formas más modernas y especializadas. Una vez admitido esto, la falta absoluta de osificaciones dermales en los hallazgos podría ya no ser casual, sino tener un significado más general en el sentido de que también los antepasados de los gravígrados habrían sido formas sin exoesqueleto. En este caso las osificaciones dermales del *Mylodon* y *Grypotherium* y algunas formas afines serían adquisiciones relativamente nuevas de estos géneros. En forma parecida, pero independientemente de ellos, los tatúes habrían adquirido su carapaza ósea en una época anterior. No sería, sin embargo, improbable, que al orden de los *Xenarthra* todo entero fuese inherente una cierta «tendencia» a formar un esqueleto dermal, debida quizá a la larga persistencia de su carapaza córnea y como refuerzo de ésta.

La homología de los huesecillos de *Grypoterium* con las placas de los tatúes es tanto más dudosa, por cuanto su posición dentro de la piel no es la misma.

Las placas de los tatúes ocupan, en el adulto, todo el espesor del cutis, sin entrar en el tejido conjuntivo subcutáneo, y sus primeros es-

bozos se forman, como hemos visto, en la mitad externa del dermis (figura 1.ª).

Los pelos aparecen implantados en cavidades dentro de ellas, y los bulbos de las grandes cerdas rígidas y largas del extremo caudal de las escamas de *Dasipus* se hallan casi en el límite interno de la placa, pero siempre dentro de ella.

En cambio, todos los autores que han descrito la piel y los huesecillos en *Grypotherium* (Jakob, 1902; Loennberg y Smith Boodword, 1899) están de acuerdo en que éstos se hallan en la región más profunda de la piel y que los bulbos de los pelos, en *Grypotherium*, gruesos y bastante largos, están implantados en una capa de la piel mucho más superficial que la en que existen las osificaciones. Puede hasta dudarse si éstas son formaciones del cutis o si pertenecen al subcutis. Loennberg dice de los huesos: «although bordering the cutis an more or less deeply sunk into it, they belong more to the looser subcutaneus tissues in which they are chiefly imbedded», y en el corte publicado por Jakob el huesecillo figurado aparece completamente en el borde inferior de la piel, probablemente en el límite entre cutis y subcutis. Aunque no sea posible decidir por los trabajos publicados si los huesecillos de *Grypotherium* pertenecen a una u otra formación, no queda duda que se hallan o en aquella región de la piel en que en los dasipódidos está la cara interna de las placas o quizá en una posición más profunda aún, y esta diferencia de ubicación seguramente no habla en favor de una homología entre unos y otras.

La existencia de placas óseas dermales en los antepasados de los mamíferos es de por sí poco probable, por no existir éstas entre los reptiles sino en ciertos grupos, y dentro de éstos, a veces, sólo en representantes aislados.

Según opinión concordante de aquellos paleontólogos que en la actualidad más intensamente se han preocupado del problema del origen de los mamíferos, sólo reptiles primitivos y en especial los *Cotilosaurios* y los *Teriodoncios* podrían considerarse como sus posibles antepasados (Osborn cit. seg. Schlosser, 1914, pág. 349; Broom, 1914; Abel 1919, página 423). En estos grupos, una carapaza ósea parece haber existido sólo en *Parciosaurus*, *Propappus* y *Sclerosaurus*, formas relativamente especializadas todas ellas. Broom (1914) no toca para nada el problema de la posible existencia de una carapaza ósea en su lectura sobre el origen de los mamíferos, de lo que resulta, sin duda, que tal formación no existía en las formas que en su opinión deben considerarse como ancestrales.

Pero, si no es probable la existencia de una carapaza ósea en los antepasados de los tatúes y de los mamíferos en general, en cambio lo es que el tejido conjuntivo del cutis era debajo de las escamas córneas más resistente que en las zonas intermedias, no provistas de ellas, formando así debajo de aquéllas un refuerzo de lo coraza córnea. Por un lado se conocen estructuras de esta clase en reptiles recientes (véase Gegenbaur, 1898, tomo 1, fig. 45) y, por el otro, existe en los embriones del peludo muy jóvenes aún (estadio 325 de 3,3 mm. de largo n. coc.), debajo de cada banda movible de escamas, un semicírculo correspondiente de cutis que se diferencia del tejido más laxo entre las hileras, por hallarse sus células muy juntas las unas a las otras. Debido a ello aquellas zonas asumen un tinte más obscuro en preparaciones tratadas con hematoxilina. En estadios más avanzados, estos semicírculos se distinguen de las regiones intermedias por su riqueza en haces de fibrillas conjuntivas. En la carapaza pelviana las zonas intermedias, escasas en fibrillas, faltan, resultando así toda la carapaza pelviana córnea reforzada en su interior por una capa fibrilar del mismo grueso que el cutis. Ni en las bandas semicirculares, ni en la capa de debajo de la carapaza pelviana, están indicados los límites de las placas óseas que aparecen más tarde. La falta de las zonas intermedias en el cutis de la carapaza pelviana será debida a que las hileras de escamas córneas de esta región se siguen sin interrupción la una a la otra, constituyendo así un continuo. Pero de igual modo, como nos lo indican los dasipódidos del Santa Cruz, para la coraza ósea tampoco es probable que una coraza córnea continua en la región escapular y pelviana sea un carácter primitivo, y es probable que, aunque reforzados por semicírculos de tejido cutáneo muy fibroso, todas las bandas de la carapaza córnea de los antepasados de los tatúes eran bastantes movibles la una respecto de la otra.

Recordaré finalmente que Osborn ha descrito ya en 1904 un género *(Metacheiromys)* que considera como un dasipódido primitivo, y en el cual supone la existencia de una coraza «coriácea», sin explicar lo que debe entenderse por este término. Parece que su suposición sólo se basara en la existencia de largas metapófisis en las vértebras (1910, página 164), y ni la corta descripción, ni la figura en pequeña escala que el autor da, bastan para permitir que el lector se forme una idea de la morfología y de las posibles afinidades de dicho fósil.

Literatura citada.

1919 Abel, O.: *Die Staemme der Wirbeltiere.* Berlín y Leipzig.

1833 * D'Alton, E.: «Ueber fossile Panzerfragmente und die dazu gehœrigen Knochenueberreste von Edentaten.» *Physikalische Abhandlungen.*

1892 Ameghino, Fl.: «Enumération synoptique des espèces de mammifères fossiles des formations éocènes de Patagonie.» *Boletín Acad. Nac. Ciencias.* Córdoba (República Argentina), tomo 13.

1914 Broom, R.: «On the origin of Mammals.» *Phil. Trans. R. Society London,* B. 325 (vol. 206).

1914 Bugarsky-Ilitsch, Z.: «Beiträge zur Entwicklung des Panzers bei den Gürteltieren.» *Inaugural-Dissertation Phil. Fak. Bern.*

1915 Fernández, M.: «Die Entwicklung der Mulita.» *Rev. Museo La Plata,* tomo 21.

1921 — «Schuppe, Haar und Haarscheibe der Säugetiere.» *Anatomischer Anzeiger,* tomo 55.

1864 Gegenbaur, C.: «Ueber die Bildung des Knochengewebes (Erste Mitteilung).» *Jenaische Zeitschrift,* tomo 1. Reimpreso en *Gesammelte Abhandlungen,* tomo 2.

1898 — *Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere,* tomo 1. Leipzig.

1902 Jakob, Chr.: «Examen microscópico de la pieza cutánea del mamífero misterioso de la Patagonia (Grypotherium domesticum Roth).» *Rev. Museo La Plata,* tomo 10.

1908 Keibel, F., y Elze, C.: *Normentafel zur Entwicklungsgeschichte des Menschen.* Jena.

1895 Lahille, F.: «Contribution à l'étude des edentés à bandes mobiles de la République Argentine.» *Anales Museo La Plata.* Sección Zoología, 2.

Loennberg, E.: *On some remains of Neomylodon Listai Amegh. brought home by the Swedish Expedition to Tierra del Fuego 1896. Svenska Expeditionen till Magellanslaenderna,* tomo 2, núm. 7.

1848 * Meyer, H.: «Ueber den Bau der Haut des Gürteltieres.» *Arch. Anat. u. Physiol.*

1849 * — «Ueber den Bau der Haut von Dasypus und die Stacheln von Raja.» *Viertejahrsschrift Natsrf. Gesellsch.* Zuerich.

1904 Osborn, H. F.: «An Armadillo from the Middle Eocene of North America.» *Bulletin American Museum Natural History,* vol. 20.

— *The age of Mammals.* London and New York.

1921 Preiss, F.: «Einige Bemerkungen zu *W. J. Schmidts* Aufsatz: Einiges über die Sinnesorgane der Agamiden.» *Anatomischer Anzeiger,* tomo 54, página 722.

1922 — «Ueber die Sinnesorgane in der Haut einiger Agamiden. Zugleich ein Beitrag zur Phylogenie der Säugetierhaare.» *Jenaische Zeitschrift,* tomo 58.

1893 Roemer, F.: «Ueber den Bau und die Entwicklung des Panzers der Gürteltiere.» *Jenaische Zeitschrift*, tomo 27.

1911 Schlosser, M.: en *Zittel's Grundzüge der Palaeontologie*, 2.ª edición, tomo 2.

1903-4 Scott, W. B.: «Reports of the Princeton University Expeditions to Patagonia», vol 5. *Palaeontology*. Part 1, *Edentata*, 1-3.

1901 Semon, R.: *Normentafel zur Entwicklungsgeschichte des Ceratudos Forsteri*. Jena.

1899 Smith Woodward, A.: «On a Portion of Mammalian Skin, named Neomylodon Listai, from a Cavern near Consuelo Cove, Last Hope Inlet, Patagonia, by Dr. F. P. Moreno. With a Description of the Specimen by A. Smith Woodward.» *Proceedings Zool. Soc. London*, 1899, part 1.

1899 Voeltzkow, A.: «Biologie und Entwicklung der äussern Körperform von Crocodilus madagascariensis Grand.» *Abh. Senckenberg. Naturf. Gesellsch.*, tomo 26, entr. 1. Frankfurt a. M.

1893 * Weber, M.: «Bemerkungen über den Ursprung der Haare und über die Schuppen bei Säugetieren.» *Anatomischer Anzeiger*, tomo 8.

1904 — *Die Säugetiere*. Jena.

* No he podido consultar en el original las publicaciones marcadas con asterisco.

NUEVOS DATOS PARA LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE ALGUNAS ENFERMEDADES PARASITARIAS EN ESPAÑA

POR

SADÍ DE BUEN

Auxiliar de Parasitología en el Instituto de Alfonso XIII
y en la Facultad de Medicina de Madrid.

Desde hace años, y al lado de mi maestro el Dr. Pittaluga, vengo dedicando gran parte de mis actividades a los estudios parasitológicos en España. Asunto tan poco trillado me ha deparado agradables sorpresas, habiendo visto por primera vez en nuestro país varias especies parasitarias del hombre y contribuído con mi modesto esfuerzo al estudio de la distribución geográfica de otros [1]. Durante este verano, al ser enviado por la Dirección General de Sanidad a combatir la endemia palúdica en la provincia de Cáceres, he tenido ocasión de permanecer largas temporadas en esa provincia y de verificar muchos cientos de análisis hematológicos en un gran número de personas que asistían a nuestro consultorio antipalúdico o que eran vigiladas en las zonas profilaxiadas [2].

[1] 1. Sobre una tenia nueva en España. *Rev. Clín. de Madrid*, abril de 1914.

2. Un caso de Necator americanus, importado, en España. *Soc. de Biología*, 1916.

3. Especies españolas del género Phlebotomus (en colaboración con el doctor Pittaluga). *R. Soc. Española de Historia Natural*, 1918.

4. El lamblia intestinalis en España. *Laborotorio*, 1921.

5. Un caso de Hymenolepis nana (en colaboración con el Dr. Luengo). *Siglo Médico*, 1921.

6. Un caso de Kala-azar en la provincia de Cáceres. *Arch. de Cardiología y Hematología*, junio de 1922.

[2] Ver «La campaña profiláctica contra el paludismo en el término municipal de Talayuela, en los territorios de la Vera y de la Mata (Cáceres) y en el bajo Llobregat.» *Arch. del Instituto Nac. de Higiene de Alfonso XIII*, núm. 1, marzo de 1922.

No es extraño, por tanto, que mis aficiones parasitológicas me hayan llevado a encontrar algunas enfermedades confundibles con el paludismo y dignas de ser publicadas para el conocimiento de su distribución geográfica. Además, la existencia de intensas eosinofilias hemáticas en un tanto por ciento bastante elevado de los frotes de sangre estudiados, me ha sugerido el hacer en ciertos casos análisis de heces, en algunos de los cuales he hallado huevos de gusanos intestinales.

Los casos más dignos de ser conocidos son descritos a continuación de una manera somera.

1.—Un caso de fiebre recurrente.

El día 16 de agosto del corriente veo en el consultorio antipalúdico de Navalmoral de la Mata al enfermo Sotero Martín, de veintiún años de edad y natural de Berrocalejo (provincia de Cáceres).

No ha salido nunca de la región. De niño, sano; ha pasado solamente el sarampión, y en su juventud algunas calenturas palúdicas. Ahora llevaba mucho tiempo completamente sano.

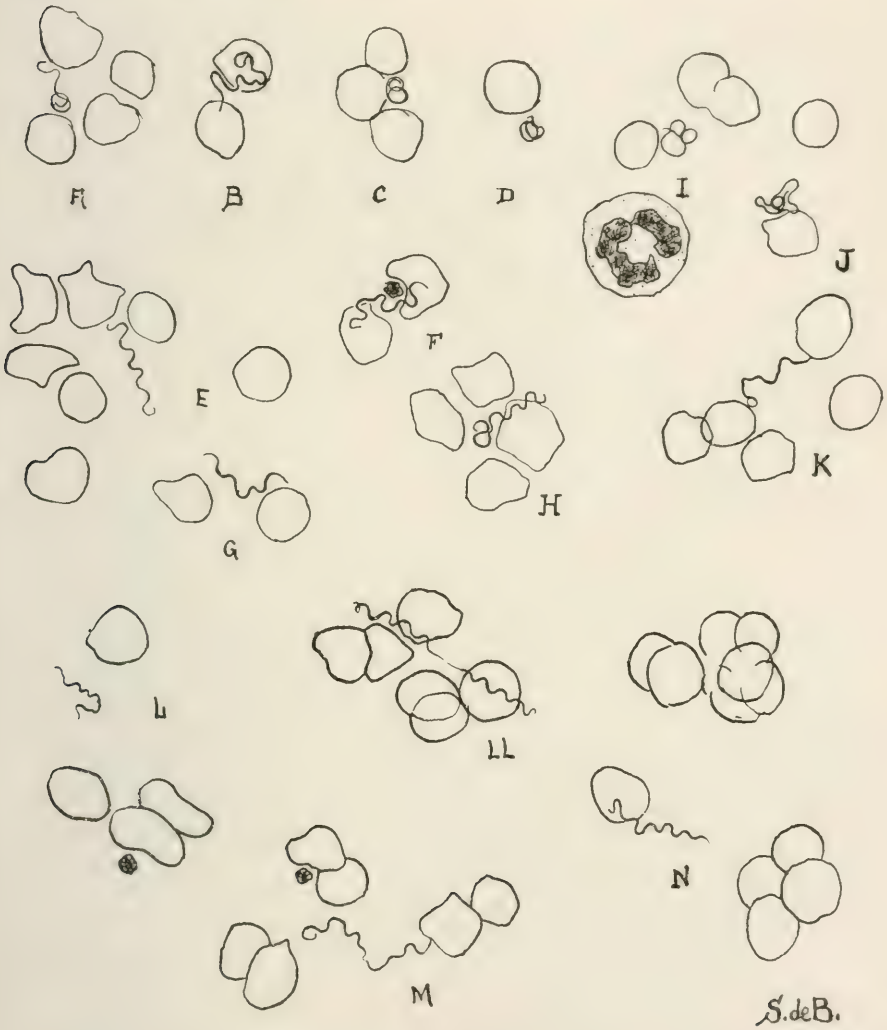
El 29 de julio empezó la enfermedad actual. Antes llevaba ya unos días con malestar y falta de apetito. El primer acceso fué brusco; después de un escalofrío intenso tuvo síntomas dolorosos abdominales que obligaron a ponerle una inyección de morfina. Al día siguiente, nuevo acceso de menor intensidad, con escalofrío y sudor como el primero. No pudo salir del lecho. Las fiebres le duraron siete días, y después de pasar otros dos en la cama muy mejorado se levantó. Pasados otros dos días, nuevo escalofrío, a la una de la tarde, y nuevo acceso tipo palúdico, que repitió cuatro días, después de los cuales ha llegado al estado actual. Ha hecho tratamiento con quinina desde el principio.

El 16-VIII-22 le veo en el consultorio, y después de un rápido interrogatorio y exploración, verifico el análisis de la sangre periférica. No se ven parásitos del paludismo, pero en cambio se aprecian escasos y típicos espiroquetes. Poco después repito el análisis con idéntico resultado, y cito al enfermo para el día siguiente.

17-VIII.—Dice que ayer ha tenido un escalofrío a las ocho de la tarde. Empiezo a tomarle la temperatura y le veo más detenidamente.

El enfermo se presenta en perfecto desarrollo, con tinte anémico y

facies propia de la pirexia. Está muy débil, y a la exploración clínica no se aprecia nada anormal. El hígado y el bazo, sin aumento apreciable de



Caso I: *A, B, C, D,* día 16-VIII-22; *E, F, G, H,* día 17 a las 8 horas; *I, J, K,* día 17 a las 12 horas.—Caso II: *L, N,* espiroquetes aislados; *M, LL,* formas de división.

Figuras tomadas del natural. (Cámara clara, OC.4, objto. im. 160 m.)

volumen; pulmón y corazón, normales, etc. Orina sin albúmina, con sobrecarga de pigmentos biliares.

Las temperaturas obtenidas han sido las siguientes: día 17, 8 horas,

38°; 12 horas, 40°,3; 16 horas, 37°,5; 18 horas, 37°; se le inyectan 45 centigramos de novarsenobenzol; apirexia.

Sangre.—Ocho mañana: un espiroquete típico, a veces en división, por cada 12 a 20 campos microscópicos. El número de leucocitos es aproximadamente normal, y la fórmula la que sigue:

Polinucleares neutrófilos	66,5
Linfocitos	20,5
Monocitos	11,0
Dismorfocariocitos	1,0
Pleocariocitos	0,5
Células plasmáticas	0,5
TOTAL	100,0

Mediodía: Se está terminando el escalofrío.

Se ven espiroquetes.

La fórmula da:

Polinucleares	71
Linfocitos	16
Monocitos	13
TOTAL	100

A las nueve de la noche, inyección de 45 centigramos de novarsenobenzol, sin reacción de importancia. Se va a acostar.

18-VIII.—A las ocho horas en completa apirexia; no se ven espiroquetes, a pesar de una cuidadosa investigación.

La fórmula leucocitaria:

Polinucleares	39
Eosinófilos	2
Linfocitos	49
Monocitos	10
TOTAL	100

El enfermo se marcha al pueblo.

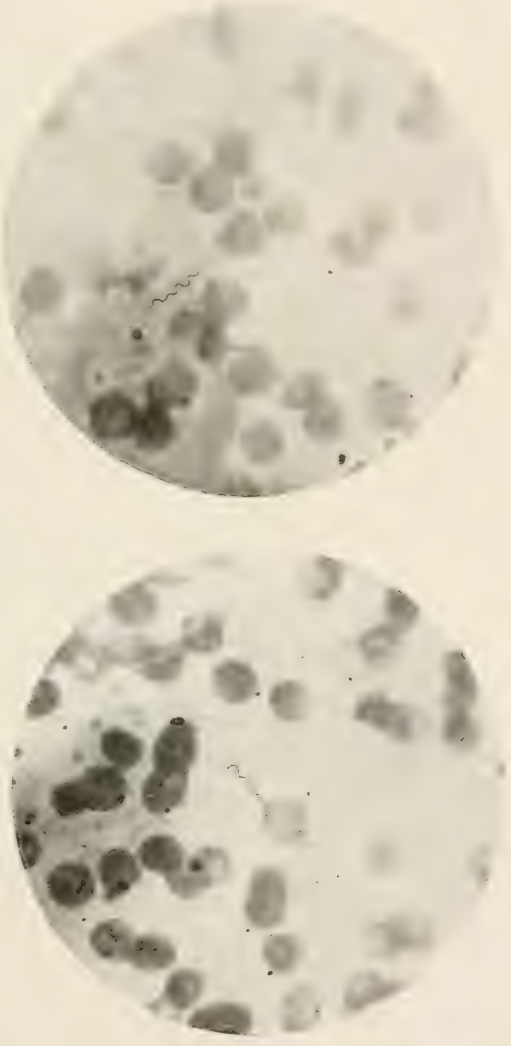
Como es natural, dada la importancia del caso, el primer domingo en que por no haber consulta tuve el día libre, salí para Berrocalejo, pueblo situado cerca del Tajo y a unos 20 kilómetros de Navalmoral de la Mata. Las bellezas del camino contrarrestaron las fatigas de una larga jornada de caballo.

En Berrocalejo, y gracias a la amabilidad del Dr. Secall, pude ver todos los enfermos con fiebres y hacer análisis de sangre a todos ellos. Ade-

más, investigué la posible importación del virus. No podía haberlo traído más que un soldado recién llegado de Marruecos, pero estaba sano y había llegado después de enfermar nuestro paciente.

Al ponerse malo, el enfermo trabajaba en la colonia de Guadalperal; ni allí ni en Peraleda, de donde son la mayoría de los que van a la colonia, pude encontrar un caso sospechoso de fiebre recurrente, aunque había personas que han estado en Africa.

Además, mi culto compañero el Dr. Juárez, que visita Guadalperal y Peraleda, no había visto nada semejante. Por último, desde que se empezaron los trabajos antipalúdicos hasta la fecha, he hecho 18 análisis de sangre de enfermos de Berrocalejo y 175 de enfermos de Peraleda de la Mata, sin encontrar otro caso de fiebre recurrente (92 casos de paludismo).



Espiroquetes del caso II.—Preparación original.
(Microfotografía Padró.)

Son, por tanto, necesarias nuevas pesquisas para llegar a saber si tal entidad morbosa existe verdaderamente autóctona, como puede sospecharse por este caso, en la provincia de Cáceres. El enfermo, después del novarsenobenzol mejoró rápidamente, volviendo al trabajo a los pocos días.

El 16-IX-22, un mes después de ser visto por mí, me manda el doc-

tor Secall un frote de sangre y me dice que el enfermo ha tenido un nuevo acceso febril con 38°. Hay nuevamente espiroquetes.

El 19 viene a la consulta: está apirético y no se ven espiroquetes en la sangre periférica. A pesar de ello se le pone otra inyección.

Aunque no en el momento oportuno, por no tenerlos a mano, inoculé ratones blancos. Si casualmente se infectaran podríamos identificar la especie de espiroquete hallado en este caso.

2.—Siete casos de Kala-azar infantil.

Encontrado el primer caso, me fué fácil hallar los otros, tanto más cuanto que en mis pesquisas me auxiliaron grandemente los Dres. Luengo, padre e hijo, que conocen perfectamente la enfermería del país. Uno de los casos fué diagnosticado por el Dr. Pablo Luengo (caso de la provincia de Toledo).

De los siete casos, cinco corresponden a la provincia de Cáceres, dos a Villanueva de la Vera, pueblo situado en las estribaciones de la Sierra de Gredos, uno a Navalmoral de la Mata, en plena llanura del campo de Arañuelo, otro a Talavera la Vieja (junto al Tajo) y otro a Peraleda de la Mata, también del Campo de Arañuelo.

Dos han vivido siempre en la provincia de Toledo, uno en Oropesa, estación ferroviaria junto a la frontera de Cáceres y otro en Herreruela, pueblo próximo a Oropesa.

Como se ve, todos ellos han vivido, sin salir nunca, en terrenos bien separados del mar, en un clima caluroso, con una media mensual de 15°,9, una máxima absoluta de 42° a la sombra y una mínima absoluta de —6° (la mínima baja de 0° muy pocos días) y en un ambiente de paludismo intenso.

Todos ellos han vivido en malas condiciones higiénicas y convivido con animales. He hecho examen de dos perros de los enfermos con resultado negativo. En un solo caso habla la familia claramente de un perro enfermo, con gran enflaquecimiento y caída del pelo, que hubo necesidad de matar; a tan precario estado había llegado. Yo no lo vi.

Además de ser de tierra adentro (en España sólo se habían encontrado casos en estas condiciones en Madrid por García del Diestro, Pittaluga, Bravo y Frías, Fernández Iruegas y González Barrios), mis en-

fermos son relativamente de edad avanzada (año y medio, 2, 2, 4, 9, 12, 12).

En sus caracteres clínicos generales no discrepan de las descripciones clásicas, ni tampoco en su fórmula leucocitaria.

En varios he hecho el índice de Arneth y he visto que a la neutropenia absoluta y relativa intensas y características hay que añadir la desviación pronunciada a la izquierda del índice nuclear, el predominio de los granulocitos neutrófilos con uno o pocos lóbulos nucleares sobre los multinucleados, como ya había notado Quilichini [1].

3.—Un caso de hymenolepis.

Después de encontrar el primer caso de *H. nana* en Talayuela (Cáceres), he tenido ocasión de ver otro en Navalmoral de la Mata.

Trátase de la niña Anita Hernández, de cuatro años y medio, que ha vivido siempre en Navalmoral, y algunas veces en Valverde de la Vera. Vive en un piso bajo y pasa casi todo el día en la calle.

Sin antecedentes familiares ni personales de interés. Tuvo un primer ataque el día 1.° de julio, le repitió el 8 y luego le han dado dos más, hasta que yo la veo. Está bien desarrollada y tiene buen aspecto.

La madre cuenta del siguiente modo los ataques: estando jugando la niña, de pronto se pone morada, se cae, queda sin movimiento, sin contracciones de los miembros. Dirige los ojos hacia arriba. Durante los ataques flojos contesta muy trabajosamente a lo que se le pregunta. Después de una hora a diez o quince minutos, según la intensidad del ataque, queda perfectamente.

El 23-VIII-22 la veo en el consultorio antipalúdico (la madre temía que los ataques fueran palúdicos), sin hallar en su sangre parásitos del paludismo.

El síndrome contado por la madre me indujo a analizar las heces, encontrando huevos típicos de *Hymenolepis*.

Dos administraciones, con varios días de intervalo, de tenífugos en dosis suficientes no dieron resultado. No encontré ninguna tenia en las deyecciones y seguí encontrando huevos en las heces.

[1] *Bull. de la Soc. de Pathol. Exotique*, tome VI, n. 7, 1913.

A pesar de no haber podido estudiar los adultos como en el primer caso, la absoluta identidad de los huevos me induce a asegurar el diagnóstico específico. Se trata de un segundo caso de *H. nana* [1].

Navalmoral de la Mata, septiembre 1922.

* * *

Entregado este trabajo para su publicación, los Dres. Secall (médico de Berrocalejo) y Rodríguez Oliva (encargado del consultorio antipalúdico de Navalmoral de la Mata), siguiendo mis indicaciones, encuentran un segundo caso de fiebre recurrente en la misma localidad y me remiten preparaciones en las cuales confirmo su diagnóstico. De ellas están tomadas las cuatro últimas figuras de la lámina de la página 387.

[1] En 1914 encontré en Palma de Mallorca un caso de *H. diminuta*.

SOBRE TUMORES TERATOGÉNICOS DEL CEREBRO

(A PROPÓSITO DE UN TERATOMA DEL CONDUCTO DE SYLVIO)

POR EL

Dr. CHR. JACOB

Profesor en las Universidades de Buenos Aires y La Plata.

Las numerosas formas de neoplasias del cerebro podemos dividirlas en dos grandes grupos, según que el parénquima neoplásico derive de un tejido normalmente preexistente del encéfalo y sus meninges y vasos, o se trate de tejidos ajenos a lo normal en dicho órgano.

Se designan los primeros tumores *homeoplásticos;* los otros, tumores *heteroplásticos.*

Al primer grupo pertenecen, en primer lugar, los gliomas, neuromas, neurofibromas, gangliomas, fibromas, endoteliomas, cavernomas, etc., todos proliferaciones excesivas de tejidos cerebrales preexistentes, formando el subgrupo *hiperplásico;* pertenecen también a la misma agrupación *homeoplástica*, las diferentes clases de sarcomas, carcinomas y adenomas que por un proceso de metamorfosis histogenético derivan de tejidos cerebrales preexistentes; representando el subgrupo *metaplásico.*

La segunda categoría *heteroplástica* está formada, en primer lugar, por tumores que llegan por vía metastásica de otras regiones del organismo al cerebro (sarcomas, carcinomas, adenomas malignos, corioepiteliomas, etcétera), formando el subgrupo de tumores *heteroplásticos metastásicos.*

Un último subgrupo de esta clase está formado por alteraciones histogenéticas en el curso normal de la ontogenia del eje cerebroespinal.

Aquí llegan por un proceso heterotópico elementos ajenos provenientes, o del ectodermo no destinado normalmente al canal cerebromedular, o de otras hojas blastodérmicas, a los parénquimas neuroepiteliales en formación, y se siguen desarrollando así, incluídos en un lugar al cual no pertenecen normalmente.

Tales «inclusiones embrionarias» heterotópicas atípicas pueden introducirse ya antes de cerrarse el canal cerebromedular, formando entonces tumores intra o paraventriculares; o pueden mezclarse con el mismo parénquima neural, formando, según su ubicación, más adelante, tumores de la substancia blanca y gris o de la superficie cerebral y sus cubiertas, según la amplitud de dislocación a la cual deben su origen. Como en todas estas diferentes formas se trata de un proceso de desviación del desarrollo normal ontogénico de cráneo y cerebro, se pueden designar esas formas en conjunto, tumores *teratogénicos*.

Como los tumores de este grupo son bastante raros, y por eso poco estudiados, nos ocupará aquí preferentemente. Comprende cuatro diferentes subdivisiones, representadas, según su material de formación:

1.ª *Quistes simples* con epitelio uniforme vibrátil y contenido líquido céreo.

2.ª *Quistes dermoideos*, formados por membranas epidérmicas y contenido sabáceooleoso.

3.ª *Colesteatomas*, formados por membranas epidérmicas y contenido celular y colestearínico seco.

4.ª *Tumores teratomatosos* propiamente dichos, formados por derivados de uno, dos o más hojuelas blastodérmicas y contenido variable según su constitución (cartílago, huesos, vísceras, nervios, etc.).

Los quistes simples nacen por un proceso de separación y estrangulamiento del tejido ependimario primitivo, y en lugar de encuadrarse en forma normal al desarrollo encefálico, crecen sus elementos aparte, formando quistes de diferentes dimensiones, estando en relación, o con los plexos coroideos (degeneración quística del plexo), o en otras regiones de las cavidades ventriculares, pudiendo estar en relación con la cavidad o no. El contenido, que se acerca a la composición del líquido cerebroespinal y su pared, conserva, generalmente, el epitelio cilíndrico bajo vibrátil que normalmente observamos en el epéndimo embrionario.

Tales quistes han sido descritos por Eberth y otros, y es evidente que su existencia se debe a un proceso de desarrollo anormal dentro del mismo tubo ependimario primitivo, no pudiéndose establecer siempre con seguridad el momento en el cual se ha efectuado su separación del tejido normal.

A esa forma más simple de tumores teratogénicos siguen los *quistes dermoideos*. Tales quistes, mucho más frecuentes en otras regiones del

organismo, se encuentran, sin embargo, con relativa frecuencia en las meninges, substancias cerebral y cerebelosa, hipófisis, glándula pineal y hasta en los ventrículos (casos de Fannenhaim, Bonoiden, Wilms, etc.), y ha sido el famoso histólogo Remak quien los ha estudiado por primera vez, reconociendo su carácter de inclusión embrionaria.

Los quistes dermoideos intracraneales se pueden ligar o no con otros procesos de malformación cerebrocraneana; v. gr.: en las meningoencéfaloceles, espina bífida, etc.

Su contenido y estructura es completamente análogo a los dermoides subcutáneos y ováricos, encerrando formaciones epidérmicas, como pelos, glándulas sebáceas abundantes y revestido además de una espesa capa del dermis. Pero debemos eliminar del diagnóstico dermoideo todas las malformaciones quísticas que encierran otros órganos, dientes, huesos, etc., los cuales ya se acercan a los teratomas propiamente dichos.

Sobre la patogenia de los quistes mencionados hasta ahora, no hay opiniones divergentes, como pasa con el grupo siguiente, los *colesteatomas* (estudiados por primera vez por J. Müller), que, según opinión de unos autores, como Klebs, Perles, Rindfleisch, Glaeser, serían de origen endotelial y pertenecerían, por consiguiente, a los tumores metaplásicos homeoplásticos, mientras que otros, como Bostroëm, Ribbert, Ziegler, Franke, etc., serían el resultado de una aberración germinativa epidermoidal, y un tercer grupo de autores acepta una posición intermedia, ecléctica.

Nuestras observaciones personales nos colocan decididamente al lado de los autores que defienden el origen por una inclusión embrionaria epidérmica. En todos nuestros casos, el colesteatoma está formado por una membrana que, si no en todas las regiones, en algunas, evidencia la característica estructura del estrato mucoso del epidermis con una abundantísima hiperproducción de elementos córneos, encerrando esas masas blanquecinas, además de la colesterina, residuos de pelos. En la membrana se observan también siempre glándulas sebáceas incompletamente desarrolladas; pero para hallarlas es necesario cortar todas las regiones del quiste, pues en muchas partes aparece la zona proliferativa originaria epidérmica, solamente en forma rudimentaria, como si hubiera gastado su material por la excesiva producción de elementos córneos y colesteatómicos; pero siempre se encuentran en algunos fondos del quiste los residuos típicos de la primitiva membrana epidérmica.

Se distinguen los colesteatomas de los dermoides por la falta del dermis, que en los dermoides siempre está muy desarrollado, siendo las formaciones epidérmicas glandulares muy reducidas en los colesteatomas, los cuales parecen ser formados ante todo por los elementos del estrato germinativo epidérmico de Malpighi.

Los colesteatomas son, sobre todo, frecuentes en la base del cráneo, de donde penetran al interior del cerebro y cerebelo; especialmente en un caso nuestro desde el ángulo cerebelosopontino hacia el cerebelo, y en otros dos casos de nuestra observación, en la hendidura temporal, de donde llegaban hasta el ventrículo del cuerno esfenoidal.

Dermoides y colesteatomas representan genéticamente un parentesco íntimo. Ambos son, con toda seguridad, derivados de un germen ectodérmico desplazado, y en el caso de los colesteatomas basales son principalmente aberraciones que acompañan la formación embrionaria del oído interno, proceso en el cual debemos admitir la introducción atípica de elementos ectodérmicos, que anormalmente acompañan la invaginación de la vesícula laberíntica. Como todos nuestros casos han sido adultos y los síntomas iniciales no se remontan a más de tres a cinco años, es probable que dichos gérmenes dislocados permanezcan un tiempo más o menos largo en latencia, recuperando su impulso proliferativo, quizás por un accidente traumático u otro fenómeno irritante posterior. El último grupo es formado por los *teratomas* propiamente dichos. Son conocidos tales tumores en las regiones sacras (tumores sacros), en el ovario, testículo, etcétera, y ya han llamado la atención de los patólogos desde siglos atrás. Es, sobre todo, Geoffray Saint Hilaire (1832) quien los designa como el resultado de una formación monstruosa por concrescencia de dos fetos distintos (teoría bigerminal o diplogenética), mientras que más adelante, en muchos casos, se aceptaba un origen unigerminal (monogenética), formado por una inclusión germinativa proveniente de las hojuelas blastodérmicas del mismo feto.

Estos teratomas se designan, según la cantidad de parénquima que encierran, en mono, di o poliparenquimatosos (mono, di, poliblastodermomas).

En la médula son conocidos los teratomas en combinación con la espina bífida en la región sacra y coxígea, etc. En el cerebro, su observación es muy rara, siendo los casos descritos en número menor a diez en la literatura mundial.

Sitio de predilección parece ser la región hipofisaria, caso de Beck, y epifisaria, caso de Gutzeit, Weigert y Gaudesco.

En el cerebro mismo existen solamente cuatro observaciones: una de Eberth, en la región parietal; caso de Talson, y otro de Strassmann, en los ventrículos laterales, y uno, de Saxer, en el tercer ventrículo.

Tales tumores, de forma irregular, de tamaño generalmente reducido, representan una mezcla de formaciones quísticas con tejidos sólidos. Los quistes encierran serosidades, substancias coloides, sebáceas y colesterina.

Es evidente en ellos una combinación de los tres grupos anteriormente descritos, hecho que habla en alto grado del parentesco de esos grupos. Al lado de los quistes se encuentran cápsulas fibrosas, elementos vasculares, arterias y venas dilatadas, teleangiectesias, rodeadas a veces de formaciones hialinas; se encuentran también tejidos del esqueleto, más sólidos, precartílago, cartílago y hueso; de formaciones epiteliales, se descubren pelos, glándulas sebáceas y sudoríparas, dientes, glándulas salivales, etc.; y de órganos viscerales aparecen mucosas cilíndricas, substancia tiroidea, así como ganglios y nervios periféricos, etc.

El caso de nuestra observación es único en su localización, pues ha elegido la región ventricular más estrecha: el acueducto de Sylvio.

Datos clínicos.

A. C. Ingresó en el año 1914 en el servicio del doctor Antonio Ibarguren, del hospital San Roque, de Buenos Aires.

Hombre de treinta y dos años, llegado del campo, sin antecedentes familiares de importancia. De enfermedades de la niñez no supo dar datos. Confiesa abusar de las bebidas alcohólicas. Sífilis no ha tenido. Siendo niño sufrió una caída del caballo, sin conmoción cerebral.

Desde la pubertad se quejaba periódicamente de cefaleas, acompañadas a veces de vómitos. Estas cefaleas aumentan a los veinticuatro años y aparecen en forma paroxística, teniendo que acostarse. Desde hace dos años aumentan los mareos, aparece diplopia y ptosis doble, manifestándose además poco a poco un estrabismo divergente externo.

Desde hace año y medio no puede andar a caballo por los mareos y una cierta inseguridad en la marcha, y aumentando estos síntomas se decide venir a Buenos Aires para tratarse.

El examen médico revela constitución física normal, nutrición algo disminuída, marcha titubeante con marcada tendencia a caerse hacia atrás si no está apoyado, acercándose a la ataxia cerebelosa.

Existe parálisis de ambos motores oculares comunes y patéticos, con nistagmus y diplopia horizontal; los reflejos, algo exagerados; los movimientos de las extremidades inferiores, con ligera tendencia al espasmo. No hay Babinsky; sensibilidad normal; lenguaje algo dificultoso, lento, entrecortado. Su estado mental, pueril; memoria conservada; ataques epileptiformes nunca se han observado. No se hizo intencionalmente punción lumbar por los peligros de los tumores cerebelosos. Análisis de la sangre y orina, normales. Sin temperatura.

El diagnóstico era de tumor mesencefálico cerebeloso, sin poder precisar la naturaleza. Continuando varios meses en ese estado, murió repentinamente una noche.

Autopsia.

En la autopsia se encontró una neumonía hipostática, miocarditis degenerativa, hígado moscado, nefritis intersticial granular.

El cerebro presentaba desde afuera los signos de una hidrocefalia interna; meninges congestionadas; circunvoluciones aplastadas. Peso, 1.480 gramos. En la base llamó la atención la prominencia de la región pedúnculocerebral pontina, que presentaba un aplastamiento intenso por compresión hacia la base del cráneo. Endurecido el cerebro en formol, se separa por el corte mesencefálico el cerebelo de los hemisferios, notándose en seguida la presencia de un tumor sólido, de superficie irregular, en el acueducto de Sylvio (ver fotografía 1.ª). Los ventrículos laterales, así como el ventrículo medio, fuertemente dilatados; cuerpo calloso y substancia blanca aplastada y reducida en su espesor. Otras alteraciones de los hemisferios no existían. La parte posterior del tercer ventrículo, hacia la cual miraba el tumor, se encuentra especialmente dilatada, y la región talámica e hipotalámica correspondiente, comprimida.

Con un pequeño esfuerzo se pueden romper las adherencias ependimarias del tumor y extraerlo del interior del acueducto; sale íntegro, presentando la forma típica y tamaño de un higo mediano algo seco; su porción gruesa, anterior, miraba al tercer ventrículo, pero sus tres partes posteriores se encuentran en el acueducto de Sylvio, que, debido a eso, en

Fig. 1.ª—Vista topográfica del teratoma en su posición.

Fig. 2.ª—Acueducto dilatado después de la extracción del tumor.

su porción anterior está enormemente dilatado, cerrándose poco a poco hacia el cuarto ventrículo, el cual, sin embargo, se encuentra también algo dilatado (ver fotografía 2.ª).

Debido a la presencia del mencionado tumor se encuentran completamente aplastados los cuerpos cuadrigéminos anteriores y posteriores, en mayor grado aún la substancia gris central del acueducto con la región nuclear del III y IV pares. Fuertemente comprimidos se observan la calota, el hipotálamo y sus comisuras de ambos lados, y algo menos, pero visiblemente comprimidos, la substancia nigra y los dos pedúnculos cerebrales.

Toda la zona de los cuerpos cuadrigéminos aparece desde afuera como hinchada, redondeada, y comprime y rechaza hacia arriba el vermis superior del cerebelo, así como las regiones anteriores de sus hemisferios.

Los nervios motorocular común y patético, existen, pero aplastados y algo decolorados. De los demás nervios bulbares ha sufrido la zona nuclear del trigémino, que está algo comprimida en su porción superior; los otros nervios bulbares, normales.

Examen del tumor.

Cortando varias regiones del tumor, se presenta bastante resistente; pero lleno de pequeños quistes serosos y coloides; en algunas regiones se corta cartílago y tejido osificado. Al examen histológico se distinguen tres clases de quistes en su interior: unos típicamente dermoides, revestidos de epitelio estratificado, conteniendo abundantes glándulas sebáceas en algunas regiones manifiestamente hiperplásicas, con numerosos pelos de folículos algo aplastados. Debajo del epidermis, una formación dérmica laxa, con abundante musculatura lisa y numerosos vasos dilatados.

Las líneas papilares, aplastadas; corpúsculos táctiles no se evidencian con seguridad. Toda la región del dermis y subdermis presenta una infiltración linfocitaria, células plasmáticas y eosinofílicas y *mastzellen* (células cebadas).

El contenido de ese grupo de quistes es análogo al de los colesteatomas, detritus celular córneo y colesterina con restos de pelos. La segunda clase de quistes está formada por elementos cilíndricos y cúbicos bajos, de poco espesor y contenido mucoso; éstos son de dimensiones me-

nores y se encuentran en la vecindad de los quistes dermoides. El ter-ter grupo de quistes, de contenido seromucoso, de epitelio mucoso, se encuentra en comunicación con un tejido glandular salival. Esas glándulas representan el tipo parotídeo. Los epitelios de esos quistes presentan

Fig. 3.ª—Pared de quiste dermoide y mucoso (250 dm.).

profundas alteraciones regresivas, estando la mayor parte descamados y alterados en su disposición normal.

El téjido sólido del tumor encierra cuatro cartílagos hialinos, uno en osificación incipiente. Existen membranas fibrosas que reúnen entre sí esos cartílagos que parecen semejar el armazón de la laringe.

En el interior de los quistes dermoides se encuentran frecuentes

formaciones papilomatosas, con hiperplasia del epitelio estratificado. En todas las zonas hay gran cantidad de vasos dilatados en la vecindad de los cartílagos, y se encuentra abundante musculatura en formación. En distribución irregular se observan además numerosos conductos de glándulas, sin poder definir claramente su constitución (ver respecto a deta-

Fig. 4.ª—Quiste y glándula sebácea (300 dm.).

lles de estructura las microfotografías 3.ª, 4.ª, 5.ª, 6.ª). En ninguna zona se encuentra tejido nervioso o ganglionar.

Estamos en presencia de un *teratoma* típico formado por la combinación de tejidos ectodérmicos cutáneos, de tejido mucoso, glándulas salivales, substancia cartilaginosa y ósea y músculos lisos y estriados.

La superficie del teratoma era lisa y en contacto con el epéndimo del acueducto, por el cual recibía vasos nutricios.

El efecto de la compresión que el tumor ha hecho sobre el sistema nervioso se aprecia por las fotografías 7.ª, 8.ª y 9.ª

En la fotografía 7.ª representamos un corte por la región de los tubérculos cuadrigéminos anteriores. Se observa la enorme dilatación del acueducto de Sylvio. La estructura de los cuerpos cuadrigéminos

anteriores ha desaparecido, observándose algunas fibras del estrato profundo. Las fibras de las demás capas no se pueden indentificar sino borrosamente, muy aplastada la substancia gris central, que en su epéndimo presenta adherencias de la capa externa del tumor.

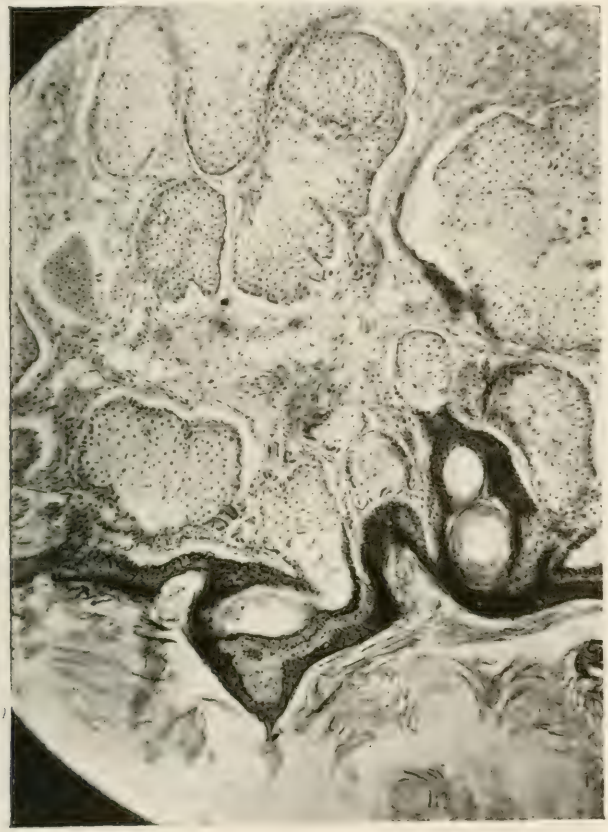


Fig. 5.ª—Quiste colesteatómico, con glándulas sebáceas hiperplásicas (300 dm.).

La región de la calota muestra un defecto grande en las fibras de su formación reticular. La cinta lateral, y en menor grado la mediana, y el brazo posterior se encuentran aplastados igualmente. El núcleo rojo y sus radiaciones, muy degenerados; igualmente en la región del rafe la comisura hipotalámica.

La región de los núcleos del óculomotor común ha desaparecido, observándose sólo restos del fascículo longitudinal posterior y anterior. Las

fibras del nervio óculomotor común se coloran en parte todavía, mostrando una degeneración parenquimatosa evidente.

La constitución de la substancia nigra y del pedúnculo, deformada y aplastada, no presenta degeneración visible. El corte de la fotografía 8.ª pasa por los cuerpos cuadrigéminos posteriores, presentando una dila-

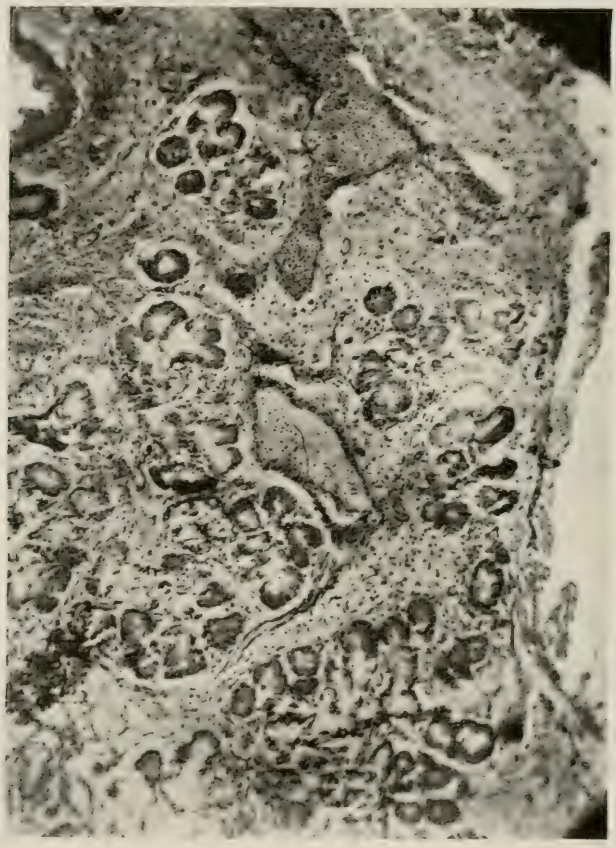


Fig. 6.ª—Quiste seroso con glándula salival (250 dm.).

tación algo menor del acueducto; los cuerpos cuadrigéminos posteriores no existen en su formación normal, observándose sólo residuos de ellos. La comisura intercuadrigeminal, muy atrofiada y adelgazada. Las demás formaciones, ya algo mejor conservadas que en el corte anterior.

Los centros nerviosos lesionados son entonces: los cuerpos cuadrigéminos anteriores y posteriores, la substancia gris central y los núcleos

óculomotores. El hipotálamo, con el núcleo rojo. Entre las vías profundas lesionadas tenemos la formación reticular y la estratificación radiante

Fig. 7.ª—Corte de los cuerpos cuadrigéminos anteriores.

de los cuerpos cuadrigéminos. Comisuras hipotalámicas, y en menor grado cintas y vías del núcleo rojo. Aplastados, observamos los pe-

Fig. 8.ª—Corte de los cuerpos cuadrigéminos posteriores.

dúnculos cerebrales y la protuberancia anterior. No se observa degeneración secundaria del haz piramidal.

La patogenia de nuestro caso se presenta, comparando su estudio con los hechos históricos antes descritos, en forma clara.

En ninguna forma podría admitirse que nuestra neoplasia teratoide se halle formada por un proceso de metaplasia del epéndimo o substancia periependimaria del acueducto, porque es imposible que tejidos tan dife-

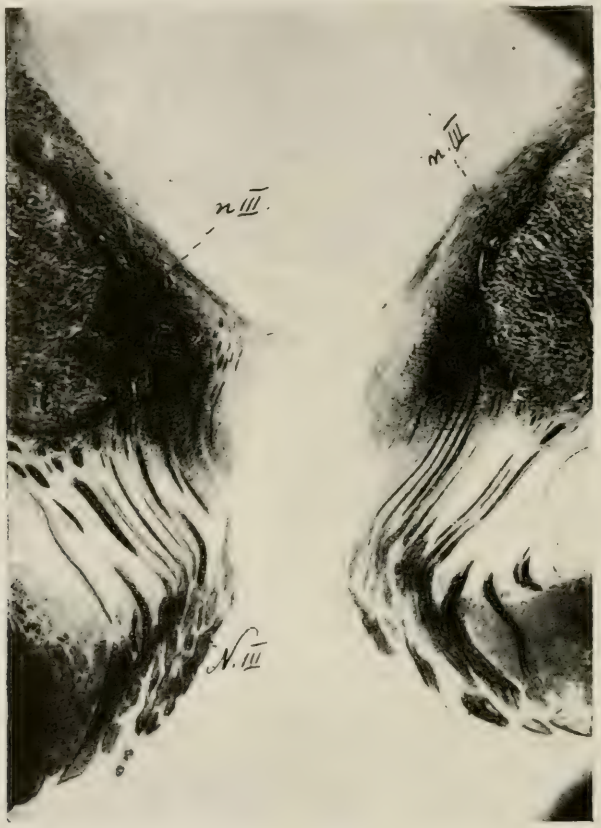


Fig. 9.ª—Acueducto con el núcleo comprimido del tercer par (núm. 3).

renciados como epéndimo y neuroglia puedan dar origen a tejidos epiteliales, glandulares y mesodérmicos como hemos encontrado.

La única explicación satisfactoria es que en la formación embrionaria de la segunda vesícula cerebral (mesencéfalo) durante el período en el cual la cavidad ventricular no estaba cerrada aún, se haya entrometido en forma heterotópica, tejido embrionario ectodérmico y branquial

(1.ª y 2.ª branquia), que después de la oclusión de la vesícula cerebral ha quedado encerrado en el interior de la cavidad ventricular que más adelante se transformó en el acueducto de Sylvio.

Es sabido que esa cavidad durante su formación embrionaria es mucho más amplia que después (ver figura 10); así que podría albergar perfecta-

Fig. 10.—Corte mediano de cabeza de feto humano de seis semanas. Vista del sistema ventricular fetal. Ventrículo lateral (v. l.). Tercer ventrículo (v. III). Acueducto silviano (A. S.). Cuarto ventrículo (v. IV).

mente el material germinativo para el desarrollo ulterior de la neoplasia teratomatosa. La historia nos muestra en forma bastante satisfactoria el hecho interesante de que ese brote no se ha desarrollado en seguida; si no, los síntomas se hubieran presentado mucho más temprano, como pasó en el caso citado por Saxer, quien encontró en un niño de siete semanas el

teratoma en el tercer ventrículo, conteniendo cavidades epiteliales, epitelios retinianos, ganglios, cartílago y hueso; es decir, una formación embrionaria, resultante de una inclusión de material destinado a la formación del ojo, y que en ese caso, ya en el período fetal, seguramente había seguido su desarrollo; en idéntica forma pasa en el caso de Strassmann-Strecker, quienes en un niño de tres años encuentran un tumor teratomatoso en el plexo coroides derecho, conteniendo quistes, glándulas, músculos, células y fibras ganglionares; en ambos casos tenemos un desarrollo continuado de la inclusión fetal, mientras en el nuestro apreciamos el hecho extraño de una latencia de quince años, después de la cual ha empezado la proliferación del material estimulado quizás por el accidente traumático mencionado.

Podríamos, pues, aceptar que por la caída se haya formado una hemorragia ependimaria en el acueducto, y que el proceso de organización de ella haya dado lugar al origen de vasos neoformados, que invadiendo el germen latente, dieron la posibilidad de nutrirse y desarrollarse. El cuadro sintomático es igualmente aclarado por la localización de la neoplasia.

Los síntomas iniciales: mareos, cefaleas, vómitos, se deben, en su mayor parte a la hidrocefalia interna, que ya tempranamente debe haberse formado por la oclusión, siempre creciente, del acueducto de Sylvio; ventrículos laterales y medio estaban desde un principio fuera de una comunicación suficiente con los sitios de desagüe ventricular (agujeros de Magendie y de Luchka). A la misma hidrocefalia hay que atribuir los fenómenos mentales.

La aparición temprana de fenómenos paralíticos del lado del óculo-motor común, indica el sitio exacto donde se origina la tumoración y compresión consecutiva: la región del acueducto por debajo del cuerpo cuadrigémino anterior (núcleo del óculo-motor común).

Por la misma localización se explica perfectamente el nistagmus, en la producción del cual interviene especialmente la compresión anotada, del fascículo longitudinal superior.

La ataxia tipo cerebeloso se debe, indudablemente, a la compresión de calota e hipotálamo y especialmente del núcleo rojo y sus radiaciones. La compresión progresiva del sistema del núcleo rojo dificultaba cada vez en mayor grado, la comunicación del cerebelo por intermedio de su pedúnculo cerebeloso superior con los sistemas del núcleo rojo, tála-

mo e hipotálamo, y hoy día no hay duda alguna que la ataxia cerebelosa tanto se puede producir por la lesión del cerebelo mismo como por los centros acoplados con él por el pedúnculo cerebeloso superior, que son el núcleo rojo e hipotálamo.

En la patogenia de la alteración notable del lenguaje interviene quizás la lesión de la región trigeminal.

Que la compresión de la formación reticular en la calota no haya dado lugar a la alteración de la sensibilidad no nos debe llamar la atención, pues es sabido que para manifestarse esos síntomas de vías sensitivas es necesario una lesión más profunda que la de vías motoras.

La muerte súbita es frecuente en los tumores de la fosa cerebelosa. Cualquier alteración brusca en la circulación sanguínea o líquido cerebroespinal en esos casos puede dar origen a efectos fatales sobre los centros respiratorios y circulatorios bulbares que están en su vecindad; así que era muy prudente abstenerse de la punción lumbar.

Terminamos con esto la exposición resumida de la historia de este caso tan interesante y demostrativo, tanto para nuestros conceptos actuales de la patogenia de los tumores, como para el de las localizaciones cerebrales centrales y su evolución clínica.

Laboratorio de Neuropatología del Hospital Nacional de alienadas (Buenos Aires).

ORIGEN Y NATURALEZA DE LAS DIASTASAS BACTERIOLÍTICAS

POR

R. TURRÓ

Director del Laboratorio Municipal de Barcelona.

I

Origen de las diastasas bacteriolíticas.

En una serie de trabajos, publicados los más de ellos en el primer quinquenio del presente siglo, demostré que las células de todos los tejidos en estado soluble suministran diastasas que atacan las bacterias con mayor o menor energía según fuere el tejido de que proceden y según fuere la especie atacada [1]. Con ser estos trabajos tan repetidos y de fácil comprobación, pasaron casi totalmente inadvertidos por creerse a la sazón como artículo de fe que únicamente los polinucleares hemáticos podían suministrar esta clase especial de diastasas; contados fueron los investigadores que los comprobaron, y entre ellos hubo quien los publicó como propios en 1908, sin que tuviera más éxito del que tuvimos nosotros en años anteriores.

[1] R. Turró, *Zur Bakterienverdauung (Centralblatt für Bakteriologie,* 1900, página 173, 1902, núm. 2).—*Ursprung und Beschaffenheit der Alexine (Berliner klinische Wochenschrift,* 1904, núm. 38).—*Beiträge zum Studium der natürlichen Immunität (Centralblatt für Bakteriologie,* 1904, núm. 1).—*Der Mechanismus der natürlichen Immunität auf physiologischer Grundlage,* R. Turró y A. Pi Suñer. *(Deutsch Aertze Zeitung,* 1 noviembre 1905.)—*Sur les propriétés bacteriolitiques des tissus,* R. Turró y A. Pi Suñer; *XVI Congrès international de Médecine,* Budapest, 1909.—*Las bacteriolisinas naturales,* R. Turró y A. Pi Suñer, *Congreso de Zaragoza.*—*Sur l'origine tissulaire des bacteriolisines (V Congrès des Physiologie,* Heidelberg, 1912).—*Les bacteriolisines naturelles (Société de Biologie),* París, 6 junio 1908.—G. Pittaluga: *Poteri di digestione batterica nei liquidi e tessuti organici (Policlínico,* Roma, sez. prat., 1903).—*Mécanisme phisiologique de l'immunite naturelle,* R. Turró et Pi Suñer, *Journal de Physiol. et Pathol.,* 1905, pág. 60.

Como base de las nuevas investigaciones que emprendimos acerca de este punto en fechas más recientes (1920), de las que dimos cuenta a la *Société de Biologie* (1921) en cuatro comunicaciones sucesivas, conviene recordar en brevísimo extracto nuestros trabajos antiguos.

Las glándulas tiroideas de buey, carnero o cerdo, previamente trinchadas y prensadas luego, suministran un jugo, una vez filtrado, limpio y transparente, que con la adición de fluoruro sódico se conserva al abrigo del aire y de la luz. Si a 10 c. c. de este jugo se incorpora el raspado de un cultivo reciente en gelosa de *B. anthracis*, a la temperatura de 40°, se observa a las veinticuatro horas que gran parte de las masas bacilares están en pleno período de fusión, y a los dos días han desaparecido casi totalmente, quedando un residuo amorfo de color gris y consistencia mucilaginosa que precipita al fondo del tubo y se disuelve con las soluciones débiles de sosa o potasa. Los bacilos del filamento no son atacados simultáneamente. Tratando las preparaciones por el método de Gram, se observa que mientras unos son decolorados por el alcohol, otros conservan todavía el color; en una fase más adelantada del proceso no se logra ya teñir más que algunos gránulos. La fusión se inicia por puntos aislados de vacuolización, que se van ensanchando progresivamente hasta juntarse y convertir el filamento en sombra de lo que fué. Cuando el jugo tiroideo no se filtra y queda muy espeso, o bien se le calienta a 50° durante diez minutos, parece disminuir su difusibilidad, pues no penetra el bloque bacteriano, sino que ataca la superficie de contacto, determinando la formación de envolventes transparentes de tamaños variados, a veces desmesurados, que resisten a la tinción. Evaporando a la estufa lentamente el agua que contienen, al fijar y teñir la preparación se advierte que los bacilos han adelgazado.

A más del *B. anthracis*, el jugo tiroideo ataca muchas otras especies bacterianas. Sobre el vibrión colérico ejerce una acción más rápida que la obtenida en el llamado *fenómeno de Pfeiffer*. Basta filtrar entre el porta y cubreobjetos una gota de ese jugo para comprobar la inmovilización instantánea de los bacilos cuando se difunde en el campo que se examina, su transformación esferoidal o globular, y su fusión completa poco después.

El jugo de carne se prepara como el anterior. Su acción lísica sobre grandes masas de *B. anthracis* y otras especies es manifiesta, aunque no tan enérgica como la de aquél.

Los tejidos que, como el esplénico, hepático, renal, etc., no suministran jugo por medio del prensado, son objeto de la siguiente preparación para la obtención de extractos activos: Se les corta a pequeños pedazos (del riñón se aprovecha únicamente la substancia cortical), se les tritura en el mortero con arenilla hasta reducirlos a pasta, se incorpora el triple o cuádruple de su peso de agua saturada de fluoruro sódico, se decanta y filtra el líquido del macerado y se recoge en mis tubos anaerobios (sim-

Fig. 1.ª

ple modificación del tubo de Buchner) [1], se añaden al segmento superior 3 ó 4 c. c. de una fuerte solución de ácido pirogálico y un pequeño trozo de potasa, y se cierra con un tapón de caucho. Si se ensaya la potencia lísica de cada uno de esos extractos sobre el *B. anthracis*, se comprueba, dentro de ciertas variantes, que es equiparable a la de los jugos de carne y tiroides; lo propio ocurre con otras especies bacterianas. En el espacio de veinticuatro o cuarenta y ocho horas es disuelto el raspado procedente de un tubo de agar sembrado el día anterior. Quedan, sin embargo, algunos bacilos, relativamente escasos en número, que parecen refracta-

[1] Véase los *Traités de Bacteriologie* de Courmont, Bessanzon, Wurtz, etc.

rios a su acción, pues a más de conservar sus propiedades tintóreas no experimentan deformación alguna.

Por bien que se trituren los ganglios linfáticos, no ceden al agua de maceración diastasas activas; mas si en condiciones anaerobias se les deja a la estufa alrededor de un mes, sin que el agua haya perdido su natural transparencia, se muestra activa sobre el *B. anthracis*. La pulpa de substancia nerviosa no cede al agua de maceración diastasas, por mucho que ésta se prolongue.

En resumen, en nuestros primeros trabajos pudimos comprobar por los procedimientos preindicados la presencia de diastasas que atacaban el *B. anthracis* en los jugos obtenidos por medio de la prensa (carne y glándula tiroides), y en los macerados de la substancia cortical de los riñones, del hígado, del bazo, de los pulmones, de los ganglios linfáticos y del raspado de la mucosa intestinal. Como estas operaciones es muy difícil llevarlas a cabo asépticamente, ensayamos un gran número de antisépticos para hacerlas prácticas y fácilmente comprobables; de entre ellos, el que nos dió mejores resultados fué el fluoruro sódico. Por último, no se debe olvidar que las diastasas obtenidas con nuestros extractos celulares son sensibles a la acción del aire, por cuya razón conviene conservarlos en medios desoxigenados.

Largos años después de publicados estos trabajos, Jobling demostró que las propiedades antitrípsicas del serum dependen de la cantidad de ácidos grasos no saturados y jabones que ese serum contiene. Con tratarlo con el cloroformo observa que la tripsina recobra su actividad, como la recobran las leucoproteasas que atacan las bacterias. Si, por otra parte, los ácidos grasos de las bacterias son previamente tratados con el cloroformo, se observa también que son más fácilmente atacadas por el serum.

El descubrimiento de Jobling nos sugirió la idea de que tratando los ácidos grasos de nuestros macerados celulares como los del serum, aumentaríamos también su potencia bacteriolítica. Así, lo ensayamos en el jugo de carne, y advertimos que la adición del cloroformo lo enturbiaba y determinaba precipitados que anulan o amortiguan la acción de sus fermentos sobre el *B. anthracis;* lo ensayamos después en otros macerados con resultados análogos.

Desalentados por el fracaso, tomamos más tarde otra vía para demostrar en nuestros macerados celulares la misma tesis que Jobling había demostrado con respecto al serum. El procedimiento al fin adoptado como

más práctico y demostrativo fué el siguiente: El órgano recién extraído del animal (hígado, bazo, pulmón, etc.), triturado en el mortero, es luego deshidratado por la acetona; se filtra y deseca en el vacío; después se pulveriza finamente. Un gramo de polvo es incorporado a 20 c. c. de agua salina a 1 : 100 con más de 40 ó 50 gotas de cloroformo. Se agita fuertemente durante unos quince minutos, y es transportado a la estufa regulada a 40°, donde queda durante doce horas. La misma operación se repite

Fig. 2.ª

con otro tubo sin cloroformo que sirve de testigo. Transcurrido ese tiempo, ambos se centrifugan y decantan o simplemente se filtran, obteniéndose del primero un extracto limpio y transparente como el agua clara, activísimo sobre el *B. anthracis* y otras especies, y del segundo un líquido casi siempre inactivo. La liberación de las diastasas celulares bajo la acción del cloroformo parece alcanzar su *óptimum* al cabo de doce horas, por cuanto ensayado el extracto de hora en hora se advierte que una vez transcurrido ese plazo decrece su potencia bacteriolítica hasta extinguirse totalmente.

Tal es el procedimiento adoptado para la obtención de nuestros extractos de fermentos celulares. Ellos se muestran activos sobre un gran

número de especies, aunque preferentemente los ensayamos sobre el *B. anthracis*; su actividad no es menos evidente al ensayarlos sobre un gran número de especies químicas, cuyo estudio dejamos a un lado para no desviarnos del principal objeto que con este trabajo perseguimos. La única excepción que en este punto hacemos es con respecto al glucógeno, por ser la diastasa que lo hidroliza común en todos ellos, y tan enérgica en el extracto de páncreas que licúa con facilidad el engrudo de almidón y ataca el almidón crudo; nos abstenemos de señalar aquí lo que hemos observado respecto de otras substancias, para dar mayor unidad a nuestra investigación.

Leucolisinas.—La actividad de las leucolisinas obtenidas por el método de Buchner o las maceraciones salinas y el método de Gengou, que es indudablemente el de mayor rendimiento, es inferior al de los extractos que obtenemos del pus o de los exudados pleurales o peritoneales. Provocamos un absceso de fijación en el bajo vientre de los perros. Cuando la fluctuación es manifiesta, se recoge el pus y se le lava tres veces seguidas. Se deshidrata luego por la acetona, se filtra y deseca en el vacío; después se pulveriza. Un gramo de polvo es incorporado a 20 c. c. de agua salina con 50 gotas o más de cloroformo; se cierra y agita reciamente, y se transporta a la estufa durante doce horas. Se centrifuga y decanta, o bien se filtra y se ensaya la potencia amilolítica del extracto sobre el glucógeno y su potencia bacteriolítica sobre el *B. anthracis*.

Acción amilolítica.—1 c. c. de glucógeno a 1:100 más 1 c. c. de extracto. Hidrolisis completa al cabo de unas veinticuatro horas.

Acción bacteriolítica.—Para medir la potencia bacteriolítica del extracto no nos servimos de la numeración de las colonias. Ese método es excelente para demostrar el hecho; pero no lo es para fijar su medida. Precisa pesar los gérmenes que el extracto digiere en una unidad de tiempo. Gengou tuvo la misma idea para valorar la potencia de su extracto. Nosotros pesamos el raspado de un tubo de gelosa muy nutritiva de mediano calibre, cuya superficie inclinada es sembrada de *B. anthracis* veinticuatro horas antes con objeto de evitar su esporulación, y nos da unos 122 miligramos; 244 miligramos de cultivo fresco procedentes de dos tubos son diluídos en 20 c. c. de agua salina, a la que se añade 1 c. c. de extracto. A 40° la disminución de los gérmenes es notoria en las preparaciones al cabo de seis horas; su fusión es completa al cabo de ocho, salvo algunos gérmenes, escasos en número, que parecen resistir a la ac-

ción de las diastasas. El líquido no se enturbia durante el período de la fusión de los gérmenes, que forman como una nube que precipita lentamente y es disuelta por la sosa. El extracto parece penetrar en el bloque bacilar en su totalidad, no formando nunca en su superficie los envolventes transparentes de que hicimos mención, en los macerados de algunos tejidos. Se inicia la fusión por pequeñas zonas vacuoladas que se agrandan hasta la fusión del bloque. El Gram continúa siendo positivo en los

Fig. 3.ª

comienzos de esa vacuolización; para que resulte negativo precisa que el bacilo haya llegado a un cierto grado de desintegración, y aun es posible que retengan el color, bajo la acción del alcohol, ciertas zonas menos fluidificadas.

Si una vez diluídos los bacilos en el agua salina se los hierve y luego en frío se añade el extracto, se advierte que las leucolisinas no los atacan, como si se dificultase su fijación sobre el bloque; mas si esta ebullición se prolonga durante treinta minutos o más, se facilita su disolución.

Las masas bacilares tratadas previamente por el cloroformo, siguiendo en este punto las indicaciones de Jobling, son disueltas por las leuco-

lisinas en menos de la mitad del tiempo que invierten en su estado natural. Los esporos maduros no son por ellas atacados ni en el caso de haber sufrido este tratamiento. Cuando se inicia la esporulación en las unidades del filamento son sensibles a la acción diastásica; en una fase más adelantada resisten más, y cuando son libres quedan indemnes a su acción.

Las leucolisinas del extracto son activas sobre un gran número de especies. Nosotros hemos observado su acción sobre el *staphilococus* y el *streptococus*, sobre el *B. tiphosus* y el vibrion colérico. Los granos de las primeras pierden el Gram más rápidamente que el *B. anthracis*, y se vacuolizan también más activamente. Por adelantada que esté esta vacuolización, se observa que al sembrarlas en placas se regeneran como no hayan llegado a un período de completa disolución; lo propio se comprueba con los bacilos carbuncosos. Repitiendo pacientemente una y otra vez el experimento, se saca la conclusión de que, con que quede un fragmento de la célula, con él basta para que pueda reintegrarse a su unidad morfológica si se lo traslada a un medio apropiado.

Con respecto al *B. tiphosus* y vibrión colérico se observa que bajo la acción de estas y otras diastasas los flagelos son atacados vivamente, lo que explica su inmovilidad instantánea. Con la fluidificación progresiva de la substancia bacilar acaban por desaparecer completamente sin que los vibriones acusen la transformación globular que hemos visto sufren bajo la acción del jugo tiroideo. Cabe afirmar de esta última especie que es de las más sensibles a todos los extractos.

Los extractos obtenidos con los exudados pleurales o peritoneales provocados por los procedimientos usuales son más activos que los obtenidos del pus.

Extracción de fermentos de la carne.—Se procede de la misma manera que para la extracción de las leucolisinas. La carne que nos ha dado mejores resultados es la del carnero recientemente sacrificado. Se la trincha cuidadosamente, se la trata por la acetona, se la seca y pulveriza. Añadido 1 gramo de ese polvo a 20 c. c. de agua salina y 50 gotas de cloroformo, y 1 gramo a otro tubo testigo o sin cloroformo, son mantenidos a 40° durante doce horas, y al cabo de ellas, centrifugados y decantados o bien filtrados, es ensayada simultáneamente su acción amilolítica sobre el glucógeno.

Tubo con cloroformo.—1 c. c. de glucógeno al 1 por 100 y 1 c. c. de

extracto: hidrolisis total en menos de seis horas. *Tubo testigo:* iguales resultados que en el anterior.

Acción bacteriolítica.—A 1 c. c. de extracto adicionado a 20 de agua salina se mezcla el raspado de dos tubos de agar sembrados el día anterior con *B. anthracis*, pesando unos 244 miligramos. Al cabo de seis horas, el examen microscópico demuestra claramente que los bacilos son atacados en la misma forma descrita anteriormente con las leucolisinas, y

Fig. 4.ª

que un gran número de ellos ya han desaparecido completamente. Al cabo de ocho o nueve horas la disolución es completa, salvo un cierto número de gérmenes resistentes, cuya proporción puede calcularse prudencialmente en uno por dos millones. Esos gérmenes no son disueltos aun cuando se duplique o triplique la cantidad de extracto activo.

Tubo testigo.—Se añade a ese tubo una pequeña cantidad de fluoruro sódico. También se comprueba su acción bacteriolítica sobre el *B. anthracis*, pero con una energía mucho menor que en el anterior. Algunos bacilos se presentan granulosos al cabo de doce horas, o rodeados de un envolvente transparente, que se hace más visible tiñendo en negro el fondo

de la preparación. La degeneración granular se acentúa poco más a las veinticuatro; después permanece estacionaria. La acción favorable del cloroformo en la liberación de las diastasas resulta clarísima del examen comparativo de los efectos que determinan en las bacterias de uno y otro tubo.

La carne del carnero suministra fermentos extractivos cuando se la trata poco después de sacrificado el animal; en plena rigidez cadavérica los resultados son más inseguros. Lo propio ocurre con las carnes de buey, vaca y pichón; la del perro no da extractos activos; la del conejo, muy difícilmente. Ignoramos en qué condiciones ceden las carnes mayor cantidad de diastasas en el agua salina bajo la acción del cloroformo, y precisa proceder en este punto empíricamente.

Extracción de fermentos de la substancia nerviosa.—En nuestros primeros trabajos, la maceración de la pulpa nerviosa en agua salada no nos había dado resultados convincentes, por mucho que se prolongase; mas cuando un gramo de polvo de esta substancia es macerado con la adición de cloroformo en las condiciones ya descritas, suministra un extracto muy activo. Hemos efectuado nuestros ensayos con cerebros de perro.

Acción amilolítica.—1 c. c. de extracto hidroliza en menos de dos horas 0,01 de glucógeno.

Acción bacteriolítica.—Es poco más o menos en estas condiciones igual a la del extracto de carne. En el espacio de ocho a nueve horas disuelve el raspado de dos tubos sembrados de *B. anthracis*.

La enorme cantidad de lipoides que contiene la substancia nerviosa nos ha inducido a forzar la dosis de cloroformo hasta el 40 ó 50 por 100, asociando a su acción la del éter sulfúrico. En dos series paralelas de tubos preparados con 1 gramo de polvo y 20 c. c. de agua salina se nota la influencia que esta asociación ejerce en la riqueza diastásica del extracto. Mientras con los que lo fueron con 50 gotas de cloroformo se obtienen los efectos indicados, en los que lo son con el 50 por 100 de cloroformo y el 6 por 100 de éter se observa que la acción bacteriolítica es más enérgica. A las dos horas se comprueba que un gran número de bacilos son atacados y disueltas en buena parte las masas de cultivo que no han sido diluídas libremente en el agua; su lisis es completa a las seis horas. El número de bacilos resistentes es muy inferior al que queda en el extracto de carne. Estos fenómenos se acentúan todavía más cuando se agotan los principios grasos que forman parte de la substancia nerviosa.

La pulpa cerebral fresca del perro adicionada con cloroformo al 40 por 100 cede al agua salina en que es macerada a la temperatura de 40° diastasas cuyas potencias amilolítica y bacteriolítica son tan manifiestas como en los extractos obtenidos del polvo. Si a la maceración se asocia el éter sulfúrico al 4 por 100, la acción de estas diastasas es reforzada como en el caso anterior. Al centrifugar el macerado de la pulpa fresca no se obtiene un extracto líquido, como con la maceración del polvo, sino

Fig. 5.ª

un extracto de aspecto gelatinoso que forma precipitados a las veinticuatro horas.

Extracción de fermentos del páncreas.—Con el polvo de la glándula pancreática del perro, del carnero y del buey se obtiene el extracto más activo de cuantos hemos ensayado. 1 c. c. hidroliza casi instantáneamente 20 c. c. de glucógeno a 1 por 100, la misma cantidad de engrudo de almidón en quince minutos y de almidón crudo en veinticuatro horas. El raspado de cuatro tubos sembrados de *B. anthracis* el día anterior, cuyo peso es de unos 488 miligramos, emulsionados en 20 c. c. de agua salina, a la que se añadió 1 c. c. de extracto, en el espacio de una a dos horas

muéstrase al examen microscópico sensiblemente modificado. Un gran número de filamentos preséntanse en las últimas fases de fusión; los espacios que separan unos bacilos de otros son más anchos, y muchos de ellos son libres, con Gram positivo o negativo, según sea su estado de vacuolización. Entre las dos y tres horas estos fenómenos se acentúan, y entre las tres y cuatro su desaparición es casi completa. Hirviendo la emulsión antes de añadirle el extracto, parece que resisten algo más a la acción diastásica, pero son atacados también poco después con la misma energía; si la cocción se prolonga durante treinta minutos, se facilita su acción. Los bacilos tratados previamente por el cloroformo se funden con una rapidez prodigiosa.

Los extractos pancreáticos atacan un gran número de especies saprofíticas o patógenas, ya se las ensaye en cultivo puro, ya mezcladas unas con otras. Determinan la transformación globular del vibrión colérico. En el espacio de treinta minutos digieren 10 miligramos de su cultivo. En cambio atacan muy tardíamente al bacilo tífico.

Extracto del cuerpo tiroides.—La pulpa de esta glándula, deshidratada por la acetona y desecada al vacío, suministra un polvo cuya maceración en el agua salina da un extracto muy activo contra el *B. anthracis*. La adición del cloroformo no favorece la liberación de los fermentos. El hecho tal vez puede explicarse por la acción del yodo que la glándula contiene. Se sabe, en efecto, que los preparados de yodo favorecen la saturación de los ácidos grasos, como lo han demostrado Jobling y Petersen. Quizá la energía bacteriolítica desplegada por el jugo tiroideo obtenido con la prensa, muy superior a la de las demás maceraciones, sea también debida a esta causa.

Extractos de hígado y riñones.—Con la idea de eliminar toda causa de error en los extractos del tejido hepático, atribuyendo al hígado fermentos de posible origen hemático, lo sometemos durante largo rato a un lavado por una corriente de agua (Cl. Bernard). Reducido después a polvo y obtenido el extracto, el fermento amiolítico hidroliza un centigramo de glucógeno en el espacio de veinticuatro horas. La energía con que ataca la unidad de peso de *B. anthracis* es algo menor que la del extracto de carne. Ataca al vibrión colérico sin hincharlo esferoidalmente, como hace el extracto pancreático. El bacilo tífico muéstrase muy sensible a la acción del extracto hepático; en ninguno de cuantos extractos he ensayado he podido observar una acción tan decisiva y rápida como la que ejerce sobre esta especie.

Obtenemos el extracto renal del polvo elaborado con la substancia cortical únicamente. Su acción amiolítica es muy débil. 1 c. c. de glucógeno en solución al 1 por 100 sólo es hidrolizado parcialmente a las veinticuatro horas. Su acción bacteriolítica sobre el *B. anthracis* es equiparable a la del extracto hepático, como lo es la lisis del vibrión colérico.

En nuestros primeros trabajos (cuando estaba sobre el tapete la cuestión de si las bacterias inyectadas en los parénquimas eran o no atacadas,

Fig. 6.ª

como lo son las englobadas en el leucocito) pudimos demostrar que la glándula renal *in vivo* era el único tejido en que podía comprobarse el hecho respecto del vibrión colérico de una manera clara y ostensible. El dispositivo del experimento, ideado por mi colaborador Pi y Suñer, era el siguiente: Puesto al descubierto uno de los riñones del perro, se enchufa en su uréter un largo tubo de cristal, por donde se corre la orina. En estas condiciones se inyecta muy suavemente por debajo de la cápsula una emulsión densa de vibriones. El primer efecto de esa inyección es inhibitorio de la secreción urinaria; pero al cabo de tres o cinco minutos, a veces menos, vuelve a gotear la orina por la extremidad del tubo. Recogidas estas gotas en portaobjetos y examinadas directamente al mi-

croscopio, se observa que los bacilos se hinchan en forma esferoidal y se disipan a la vista, transformándose en una substancia de aspecto mucoso. El extracto ni ataca al bacilo con esa energía y rapidez, ni determina su transformación globular; como si por su mayor difusibilidad penetrase el bloque bacilar, lo vacuoliza en su totalidad, mientras que los fermentos del riñón parecen hinchar sucesivamente las capas exteriores del punto central, redondo y coloreable, que acaba también por disolverse.

Otros extractos de fermentos celulares.—Además de los extractos mencionados, los hemos obtenido de los ganglios linfáticos, del raspado de la mucosa intestinal, del tejido pulmonar, de los testículos, de los ovarios y de la médula de los huesos. Su potencia bacteriolítica sobre el *B. anthracis* y otros gérmenes, mayor o menor, según sea el órgano de que proceden, es común a todos ellos, como lo es la presencia de la diastasa que hidroliza el glucógeno.

Inactivación de los extractos.—Los extractos que obtenemos de la materia celular previamente reducida a polvo, incluso el pancreático, que es el más activo de todos ellos, se inactivan espontáneamente a 40° al cabo de unas doce horas. Ni el aire ni la luz parecen ser la causa directa de este fenómeno, pues en los tubos anaerobios y en la obscuridad sucede lo mismo en igualdad de condiciones térmicas. Esa inactivación queda reducida a unas seis horas cuando los extractos actúan sobre una emulsión de *B. anthracis*. Para demostrarlo basta centrifugarlos y ensayar el agua de decantación con nuevos bacilos; no se observa que los deforme en el espacio de muchas horas. Esta segunda inactivación, más precoz que la primera, parece depender de la fijación de las diastasas solubles que el extracto contiene, ya sobre las substancias disueltas, ya sobre los bloques bacterianos no disueltos todavía. Así observamos que a las seis horas de estar en contacto el extracto de carne con la emulsión es visible y notoria la lisis bacteriana, y a pesar de ser ya inactivo el extracto, esa lisis no llega a sus últimos límites hasta las ocho o nueve horas, lo cual tiende a demostrar que las diastasas solubles que han desaparecido del agua salina siguen desarrollando sus efectos sobre la materia bacteriana en que se han fijado. La rectitud de esa interpretación la abona el hecho siguiente: recogido el sedimento centrifugado y evaporado rápidamente en el vacío, muéstrase de nuevo activo al emulsionarlo con agua salina, sin que tampoco en esta agua pueda comprobarse la existencia de diastasas solubles. Es, pues, de creer que esas diastasas, afines con las subs-

tancias que licúan o hidrolizan, no se redisuelven en el agua salina por quedar fijadas sobre ellas.

La ebullición anula la actividad de los extractos; mas sometidos durante una hora a la temperatura de 55° no es sensiblemente modificada esa actividad. Es difícil fijar experimentalmente el *óptimum* de nuestros extractos. Si sus diastasas se comportasen sobre las emulsiones de *B. anthracis* con la misma uniformidad con que es atacado el engrudo de almidón, sería fácil fijar con exactitud la temperatura más conveniente para la disolución completa de una determinada unidad de peso en relación con la unidad de tiempo; pero hay sobrados motivos para creer que los bacilos son más o menos resistentes a la acción diastásica, y los hay, conforme se ha indicado, que son refractarios a la misma. La falta de homogeneidad en la materia bacilar dificulta la fijación de ese *óptimum*. La temperatura más favorable oscila entre 40 y 45° aproximadamente.

Los polvos de los tejidos se inactivan espontáneamente. A las seis horas de haber sido desecados en el vacío ya no ceden al agua salina diastasas de igual actividad. Durante seis u ocho días permanecen sensiblemente estacionarios tras ese descenso inicial. A los diez días, ese descenso se acentúa notablemente; los extractos que con ellos se obtienen son muy débiles, pero pueden reactivarse con la adición de extracto homólogo fresco. Más allá de esta fecha ya no son reactivables, quedando completamente inertes. Es conveniente conservarlos a baja temperatura en una atmósfera seca.

II

Naturaleza de los fermentos bacteriolíticos.

Desde que se descubrieron en los leucocitos primero y luego en los humores fermentos que atacaban las bacterias, se viene creyendo que el concepto que acerca de su naturaleza se formuló entonces y sigue imperando en la actualidad es idéntico al concepto que la química biológica tiene de los fermentos en general. A primera vista parece que la licuación de la fibrina o de la albúmina coagulada bajo la acción de una proteolisis o la disolución del bloque bacteriano, bajo la acción de ciertas energías zimóticas, son fenómenos de una misma clase. Esa identidad es más aparente que real. Para demostrarlo, bastará recordar, siquiera sea

sumarísimamente, el concepto que la teoría humoral y la fagocitaria dejaron formulado acerca de los fermentos que atacan las bacterias y el concepto que de los fermentos en general tienen los fisiólogos, cuestión que conviene aclarar debidamente para prevenir confusiones ulteriores.

Cuando Metschnikoff descubrió el fagocitismo se explicó la progresiva extinción de las bacterias en la masa del leucocito que las englobara por una digestión intracelular análoga a la que había observado en los mixomicetas protistas y metazoarios con respecto a las partículas alimenticias que apresan de su medio. Creyendo que la naturaleza había dotado a estas células de enzimas apropiados para la digestión de las bacterias, ni por un momento dudó que a ese objeto estaban destinados y que, por tanto, estos enzimas se diferencian de los demás en que sólo atacan bacterias, quedando inactivos ante toda otra substancia que no sea de naturaleza bacteriana.

Al descubrirse, poco después de estos trabajos, propiedades bacteriolíticas análogas en el humor sanguíneo, se atribuyó el hecho a *una substancia protectora*, posiblemente aislable, a la que Buchner por tal motivo dió el nombre de *alexina*. También se creyó que su acción zimótica únicamente se ejercía sobre las bacterias. No se prejuzgó al principio el origen de esta substancia, suponiéndola nativa en la sangre. Metschnikoff la atribuyó a la fagolisis de los leucocitos. En condiciones fisiológicas, esa fagolisis sería nula o casi nula, quedando la defensa del organismo encomendada preferentemente a la actividad fagocitaria; *post mortem* sería activísima, y de ahí el incremento de la potencia bacteriolítica en el serum. Así enlazados los fenómenos, la bacteriolisis intracelular y la humoral se explicarían por una misma causa; las energías que atacan las bacterias englobadas por los leucocitos las atacarían en los humores cuando por cualquier avería celular fuesen en ellos difundidas. A ese fermento libre, Metschnikoff lo llamó *citasa*. Buchner no creyó que la alexina fuese adventicia o puramente accidental en los humores, sino constante, y la atribuyó a una exudación o secreción leucocitaria que la vertía al medio ambiente. Por su parte, Ehrlich le atribuye un origen pluricelular, imaginando, al efecto, en *las cadenas laterales* un grupo zimógeno destinado a elaborarla o a elaborarlas en el supuesto de que sean múltiples, ya que no se pudo demostrar que a esa pluralidad de origen celular responda una pluralidad de alexinas en los humores.

Procedan los fermentos que atacan las bacterias en los humores exclusivamente de los polinucleares hemáticos o de grupos zimógenos *ad hoc* existentes en los elementos celulares, siempre se da por supuesta la existencia de fermentos especiales para las bacterias. En este punto coinciden todas las teorías, y este punto precisamente es lo que hay de vulnerable en todas ellas. *No hay fermentos que ataquen bacterias; lo que sí hay son fermentos que atacan las especies químicas que integran su composición independientemente del objeto de que forman parte.* Al observarse y demostrarse con una técnica admirable la digestión intracelular de las bacterias no se advirtió que esos seres eran complejos químicos, cada uno de cuyos componentes debía ser atacado por una reacción zimótica adecuada a su naturaleza; vióse, por el contrario, en el fenómeno la simple destrucción de seres sumamente peligrosos, y bajo la obsesión de la defensa no se vaciló en creer que la naturaleza había dotado a estas células de fermentos especiales contra las bacterias para preservar al organismo de su acceso. En vez de limitarse el inmunólogo a observar qué es lo que atacan de las bacterias los enzimas leucocitarios y cómo lo atacan, procediendo como el fisiólogo ante la digestión gástrica, por ejemplo, se preguntó *por qué las atacan*, y así es como vino a plantearse *filosóficamente* un problema de naturaleza experimental. De replantearse en sus verdaderos términos, no cabe establecer diferencia de ninguna clase entre el modo como atacan los fermentos leucocitarios ciertas substancias y el modo como atacan las especies químicas que integran las bacterias. Se sabe que los extractos leucocitarios atacan la peptona, licúan la clara de huevo coagulada, la gelatina, la fibrina, la caseína; que hidrolizan el glucógeno; que en presencia de la margarina o la estearina forman ácidos grasos. Como no es posible disociar la naturaleza de estas acciones de la naturaleza química de las substancias en que desarrollan sus efectos, a unas se las llama proteolíticas, a otras amilolíticas, a otras lipolíticas. Con las bacterias englobadas pasa exactamente igual: en presencia del *B. amylobacter* sólo por una acción amilolítica se explica la licuación de su almidón, quizás su desdoblamiento; ante la proteína del bacilo tífico o ante la grasa del bacilo tuberculoso, sólo por una acción proteolítica o lipolítica se explica la fusión o fragmentación de estas substancias. No necesitamos la intervención de *fermentos providenciales* para explicar las modificaciones que puedan sufrir en la masa leucocitaria los gérmenes apresados; basta con que la presencia de esa materia extraña despierte en la

materia viva reacciones zimóticas adaptadas a la naturaleza química de aquélla. Así comprendemos que tal como es atacado el bloque fagocitado, lo serían sus componentes si nos fuera fácil disociarlos; como si nos fuere posible obtenerlos por síntesis, lo serían en el bloque inerte que con ellos hubiésemos formado.

Lo que decimos de los fermentos leucocitarios es igualmente aplicable a los de los plasmas circulantes. Es sabido que en esos plasmas existen poderosas energías que desintegran la materia alimenticia ingresada por la vía parenteral. Como las bacterias no difieren por su composición de la del resto de la materia orgánica, las especies químicas que las integran son atacadas como los grupos similares de otros alimentos. Verdad es que en el estado actual de nuestros conocimientos poco o nada sabemos de lo que a sus componentes les pasa una vez reducidas a materia soluble, como lo sabemos respecto de otros grupos químicamente definidos, cuyas desintegraciones se estudian seriadamente (glucósidos, disacáridos, polipéptidos, etc.). Precisamente por desconocer la naturaleza química de esos componentes en las especies que taxanómicamente diferenciamos, no sabemos si la proteolisis de sus materiales proteicos es más o menos completa o parcial en unas que en otras, o si las hay en que no son atacadas; tampoco sabemos cómo sean las desintegraciones de sus hidratos de carbono o las degradaciones de sus grasas; lo único que positivamente observamos es que los bloques bacterianos se van resolviendo en el seno del humor sanguíneo hasta desaparecer de nuestra vista; pero aun cuando ignoremos cómo son atacados sus principios componentes, no nos cabe la menor duda que pasan por trámites análogos a los de cualquier otra clase de materia alimenticia al ser adaptada a las afinidades del recambio. Vista la cuestión desde el punto de vista en que nos han situado los progresos de la química biológica, la hipótesis de la alexina se desvanece. Era natural que se atribuyese la disolución de las bacterias a fermentos especiales mientras este fenómeno fué conocido aisladamente; mas si la bacteriolisis humoral forma parte de un proceso digestivo más general, evidentemente esa hipótesis queda desplazada.

La cuestión que acabamos de examinar respecto a la naturaleza de los fermentos que atacan la materia bacteriana está íntimamente relacionada con el problema de la anabolia de esta materia y la formación de los anticuerpos en los organismos vacunados. Ehrlich, que fué quien primero consideró el antígeno bactérico como materia alimenticia, supuso que, una

vez reducido a materia soluble por *la alexina o complemento*, ya estaba en condiciones de ser fijado en *los receptores*, creyéndolo directamente anabolizable. Como quiera que no cabía concebirlo así de su elemento tóxico, una necesidad, más lógica que objetiva, le indujo a distinguir en la molécula alimenticia *el grupo toxóforo del grupo haptóforo*. Mientras la fijación del primero determinaba la caída o desprendimiento de *los receptores* y su consiguiente regeneración y multiplicación ulterior, el segundo podía fijarse impunemente por ser inofensivo.

La tesis de Ehrlich en este punto es tan inadmisible como la de la alexina. La molécula *extraña*, sea tóxica o no, no puede tener afinidades con la materia viva sin que estas afinidades den lugar a la neoformación de productos que alteren la composición de aquélla; sólo por el hecho de ser *extraña* no puede ser de ninguna manera inofensiva. La unidad de composición de la materia viva de todos los elementos celulales homogéneos se conserva idéntica a sí misma a través de la vida individual y la de la especie, a pesar de renovarse con materiales que son en su origen de composición distinta y variadísima. Para que esas unidades complejísimas puedan conservarse uniformemente, es indispensable que bajo la acción de los fermentos la materia alimenticia con que han de repararse sus pérdidas sea sucesivamente simplificada hasta quedar desmoronada en moléculas sencillas, que pasen a formar parte de ellas sin alterar su tipo original de composición. Esa demolición previa y esa reconstrucción ulterior han sido comparadas al edificio que se levanta bajo un determinado plan arquitectónico con los escombros de otros edificios derruídos.

Si la nutrición se efectúa en estas condiciones, claro está que la tesis de Ehrlich resulta insostenible. No basta que la materia bacteriana haya sido reducida al estado soluble para que pueda considerársela como anabolizable, determinando en el seno de la materia viva esas reacciones propias de la inmunidad adquirida que conocemos con el nombre de aglutininas, opsoninas, antitoxinas, lisinas; etc.; es de todo punto indispensable que *el antígeno* haya pasado por una demolición digestiva previa de la misma naturaleza que la que sufre toda clase de materia alimenticia. En tiempos relativamente próximos no se tenía de la digestión de la materia heteróloga el concepto que en la actualidad tenemos. Creíase entonces que los productos de la absorción intestinal, depurados por el hígado, suministraban directamente a los elementos celulares los principios con que

pueden reparar su desgaste; y así se suponía que un enema de peptona, por ejemplo, era nutrimenticio. De los productos *extraños* ingresados por la vía parenteral (la seda o el *catgut*, por ejemplo, con que suturaban las heridas), o de los procedentes del propio organismo, se creía también que bastaba su licuación para que la reabsorción los devolviese a los tejidos como materia integrable. En el espacio de cortos años se ha visto que los mecanismos fisiológicos que preparan la materia alimenticia para su posible incorporación son mucho más complejos de lo que se suponía. Las células conservan indefinidamente su unidad de composición, a condición de mantenerse inaccesibles a la irrupción de la materia exterior, ya que el recambio que con ella entablasen les sería siempre nocivo. Los antígenos bactéricos no se exceptúan de la ley común. Fisiológicamente no se concibe su anabolia sin una previa demolición. Suponer que esa demolición se lleva a cabo por fermentos especiales o encargados de atacar las bacterias para defender al organismo de la infección, *es lo mismo que suponer que esos fermentos distinguen los objetos de que las especies antigénicas forman parte*, y esto es abstrusamente metafísico. Los fermentos son mecánicamente afines con las substancias que atacan; sobre ellas se fijan, sobre ellas desarrollan sus energías seriadamente hasta el grado de simplificación que precise para que el recambio sea posible. Si da la casualidad que estas substancias forman parte integral de esos objetos que llamamos bacterias, son atacadas de la misma manera que lo serían si no formasen parte de ellas; de lo cual se desprende que *los fermentos bacteriolíticos*, en el sentido estricto de la palabra, son una pura ficción, si es verdad que no los hay que ataquen bacterias y sí únicamente las especies químicas que las integran. En estado natural el organismo no se defiende realmente de las bacterias como se viene creyendo; se defiende de la materia extraña que con ellas le es importada de un modo en el fondo idéntico, bien que el mecanismo sea más complejo, al que emplea con la sacarosa o el almidón que se le inyecta; la invertasa o la amilasa con que ataca estos productos son de la misma naturaleza que la suma de reacciones con que ataca las que integran los bloques bacterianos. Sólo así puede utilizar la materia alimenticia ingresada, dando lugar a la formación de las reacciones propias de la inmunidad adquirida, por medio de las cuales se opone con mayor energía a las agresiones del antígeno y aumentan las propiedades digestivas que sobre el tenía, viniendo a ser la inmunidad natural la condición que ha de ser puesta precedentemente para la

posible creación de la inmunidad adquirida. Bacteria que no pueda ser atacada por los fermentos del medio interno es bacteria contra la que el organismo está indefenso; si por ellos es difícilmente digerida, difícilmente también vacunará. Lo contrario sucederá si el antígeno es fácilmente digerible. Todo depende, según se ve, de un lado, de las energías zimóticas con que cuenta el organismo, y de otro, de la naturaleza química del antígeno.

Así concebidas las defensas orgánicas, ellas son el resultado de los mecanismos fisiológicos que preparan la materia bacteriana para su anabolia (inmunidad natural), y dan lugar consecutivamente a la formación de los anticuerpos inmunizantes (inmunidad adquirida). Al concebirlas como el producto de fermentos bacteriolíticos especiales, se supone que el organismo ha sido dotado de ellos con *la finalidad* o *propósito* de que pueda luchar contra el acceso de los gérmenes o contra sus productos solubles, en cuyo caso nos formamos de las defensas una concepción antropomorfa.

Necesitábamos aclarar y definir el concepto de *fermento bacteriolítico*, y por esta razón hemos procedido a su revisión. Para muchos estas explicaciones holgarán, pues con sólo estudiar, por ejemplo, la acción que la tripsina puede tener sobre ciertas bacterias, ya dan muestras de que no participan de la preocupación de *los fermentos especiales*. Esta preocupación está, sin embargo, muy generalizada. He podido convencerme personalmente de que en los extractos celulares que hemos estudiado en la primera parte de este trabajo, además de la existencia de fermentos amilolíticos, proteolíticos, etc., se reconoce la de fermentos bacteriolíticos al ensayarlos sobre bacterias bajo la presión de un prejuicio tradicional. No hay duda que reviste un altísimo interés práctico el estudio de la bacteriolisis *in vitro* o *in vivo*, bajo la acción de los fermentos que la determinan, y, estudiados bajo este aspecto, no hay inconveniente alguno en considerarlos como bacteriolíticos, pero haciendo siempre la salvedad de que atacan la materia bacteriana por ser alimenticia; de otra manera habría que considerarlos como una función aparte de la digestión general de dicha materia. Esta es la razón que nos ha movido a la revisión de un concepto en la actualidad muy vago y obscuro.

Barcelona, diciembre de 1921

IMPORTANCIA RESPECTIVA DE LA CORTEZA Y DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

POR

B. A. HOUSSAY y J. T. LEWIS

Instituto de Fisiología de la Universidad de Buenos Aires.

A Santiago Ramón y Cajal, maestro en el saber y en el ejemplo, por su sano y elevado idealismo, su obstinada voluntad de vencer, su inquebrantable resolución a pesar de la inercia ambiente y la pobreza, su patriotismo aliado a un espíritu humano superior a las fronteras, su corazón generoso y su mente clara, le tenemos los investigadores latinoamericanos como el símbolo de los más altos valores a que pueden aspirar los cultores de la ciencia que vincula el habla española.

En casi todas las especies la supresión de ambas cápsulas suprarrenales provoca la muerte en pocas horas (en el perro en uno a tres días; en término medio, a las veintitrés horas, según nuestras experiencias). En el hombre, sus lesiones ocasionan, o bien un síndrome a evolución lenta, la enfermedad de Addison, o bien un cuadro de enfermedad aguda que puede matar al paciente en un plazo muy corto: el síndrome de Sergent-Bernard.

Las cápsulas suprarrenales son, pues, órganos indispensables para la vida. Pero no tienen una constitución homogénea. Están formadas por dos tejidos distintos: el tejido cortical, situado en la periferia, y el tejido cromáfino (medular), que ocupa el centro de la glándula. ¿Cuál de estas dos substancias es la que desempeña en los mamíferos un papel de vital importancia? ¿A la supresión de cuál de ellas debe atribuirse la muerte de los animales acapsulados?

Algunos investigadores sostienen que el *rôle* preponderante corresponde a la médula; otros se lo atribuyen a la corteza; por fin, Pende cree que ambas partes son indispensables.

Preponderancia de la médula.—El hecho de que la médula segrega una substancia de poderosa acción farmacológica inclinó a muchos a atribuirle considerable importancia, máxime cuando las funciones de la corteza permanecen aún casi desconocidas.

A. y H. Cristiani (1) observaron que la extirpación bilateral de las cápsulas producía la muerte de las ratas, y que éstas sobrevivían si la extirpación era incompleta, siempre que en el trozo restante quedara substancia medular en buenas condiciones. Vieron además que en los injertos sólo proliferaba la corteza; la médula se reabsorbía rápidamente. Ahora bien: como estos injertos son incapaces de mantener vivos los animales acapsulados, los Cristiani relacionaron ambos hechos y sostuvieron que sus ratas morían por faltarles la secreción de la médula.

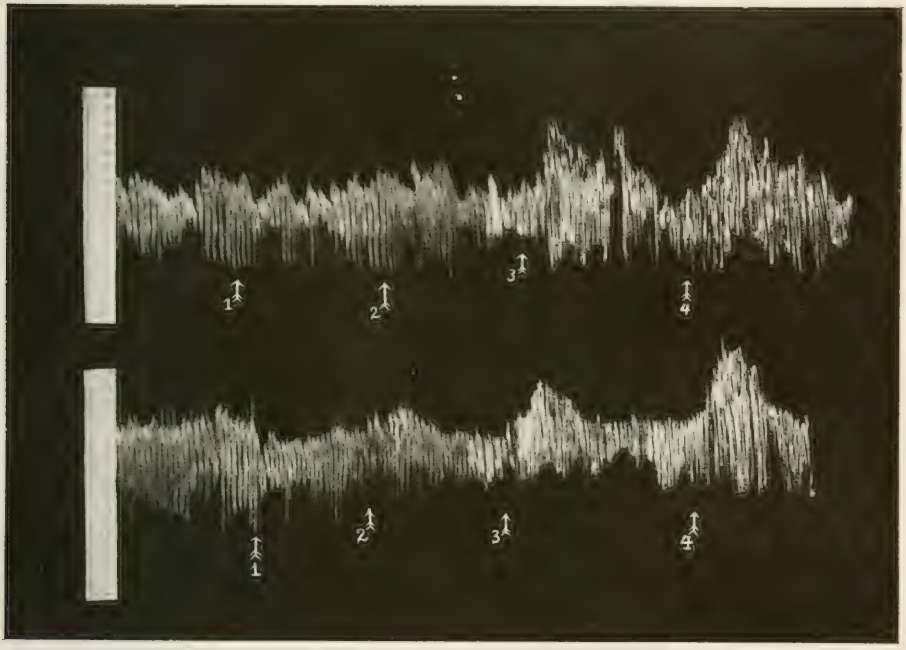
Vassale y Zanfrognini (2) extirpaban en gatos y conejos toda la substancia medular, dejando la corteza. Esta operación provocó la muerte de todos los animales en tres o cuatro semanas. Vassale (3), por otra parte, sostiene que la supresión de una cápsula y del paraganglio abdominal es mortal. Estas observaciones los llevaron a creer que la médula suprarrenal desempeña una función vital.

Levi della Vida (4) ha preparado sueros citotóxicos para ambas substancias. La inyección de suero para el tejido medular provoca la muerte de los animales, observándose graves lesiones en la médula, mientras que la corteza queda casi en estado normal. El suero anticorteza sólo produce ligeros trastornos; casi no hay alteraciones en las cápsulas.

Preponderancia de la corteza.—Biedl (5) ha efectuado trabajos de gran importancia para resolver este problema. Extirpó incompletamente las suprarrenales a perros, y observó que sólo se conseguía supervivencia si quedaba por lo menos $^1/_8$ del peso de ambas cápsulas, constituído por corteza. Por otra parte, resecando toda la corteza, dejando en lo posible intacta la médula, los animales mueren. En ciertos peces, ambas porciones de la suprarrenal están separadas; la corteza constituye el llamado por Balfour cuerpo interrenal, masa celular que se encuentra entre ambos riñones, mientras que la substancia cromáfina está diseminada en una serie de corpúsculos dispuestos en la vecindad de la aorta y de sus ramas. La ablación del cuerpo interrenal, hecha por Biedl en las rayas y otros peces, provoca fatalmente la muerte en un plazo máximo de tres semanas.

Tanto Swale Vincent (6) como Pettit (7) intentaron repetir estas experiencias en la anguila, pero sus resultados fueron opuestos a los de Biedl. Se explicó mas tarde la supervivencia de sus animales operados cuando Giacomini (8) descubrió una segunda porción de tejidos interrenal en la región craneana. Los dos últimos investigadores mencionados sólo habían extirpado la porción abdominal, la única hasta entonces conocida.

Pende (9) ha demostrado que la desnervación de la suprarrenal produce la atrofia de su médula. Steward y Rogoff (10) han desnervado una glándula y extirpado la otra a perros, conejos, gatos y monos. Cinco semanas después no se podía demostrar la existencia de adrenalina en la sangre de la vena capsular, a pesar de emplear un método sensible al 1 : 1.000 millones. Estos animales no presentaron ningún síntoma anor-



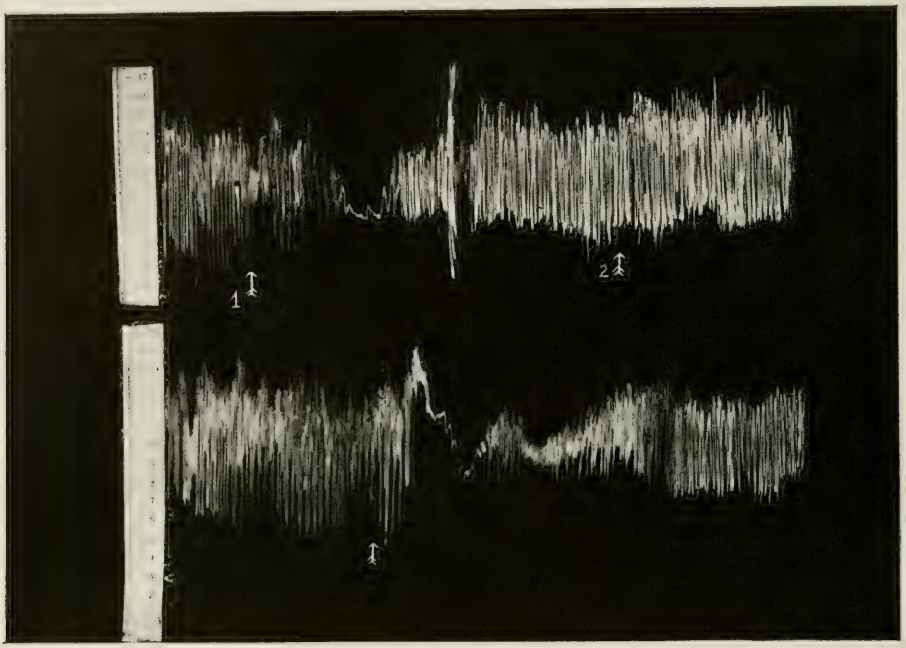
Perro núm. 2, segunda serie.—Inyección intravenosa de solución de clorhidrato de adrenalina (Parke Davis).—Arriba testigo: Curva de presión arterial de la femoral.—1—1 : 1.000.000, 1 c. c.; 2—1 : 500.000, 1 c. c.; 3—1 : 100.000, 1 c. c.; 4—1 : 50.000, 1 c. c.

mal, de modo que es lícito deducir que la secreción de adrenalina no es indispensable para el buen funcionamiento del organismo.

Wheeler y Vincent (11) han extirpado la cápsula izquierda y la mitad de la cápsula derecha, cauterizando el tejido cromáfino de la porción restante.

Fueron operados 30 perros, 22 gatos y 4 conejos; algunos animales sobrevivieron sin presentar síntomas, demostrando el examen histológico la ausencia total o casi total del tejido medular. Los animales que murieron presentaban grandes lesiones de la porción de la corteza restante.

Necesidad de ambas porciones.—Pende (12) sostiene que, tanto la médula como la corteza, y sobre todo la asociación córticomedular, son necesarias a la vida. Ha observado que los animales a quienes se les ha hecho injertos y se les ha extirpado las cápsulas sobreviven más tiempo (hasta un mes los gatos) si ambas porciones han proliferado. Cree que existe una función desempeñada conjuntamente con la corteza y la médula.



Perro núm. 3, segunda serie.—Inyección de 0,5 c. c. de infundina (extracto pituitario al 20 por 100).

Hasta ahora se ignora en absoluto en qué podrá consistir esa función hipotética. Las experiencias de Pende no son nada demostrativas, pues sólo se comprueba unos días más de supervivencia en un gatito, y es bien sabido que esto puede atribuirse a cualquier causa ocasional. Sería necesario demostrar que la proliferación de ambas substancias es siempre funcionalmente más eficaz que la de una sola, cosa que hasta ahora no se ha hecho.

Investigaciones personales.—Para aclarar este importante problema, hemos realizado una serie de experimentos en perros. Estos animales son especialmente adecuados por varias razones: 1.° Porque la extirpación

total de las suprarrenales produce fatalmente la muerte en el plazo de uno a tres días (en término medio, a las veintitrés horas, según nuestras experiencias). 2.° Porque la estructura anatómica permite en esta especie extirpar bien la substancia medular. 3.° Porque la operación es más fácil por el tamaño del animal. 4.° Se prestan, por esta última razón, a investigaciones fisiológicas diversas.

Hemos podido encontrar una técnica que permite conseguir, no una supervivencia ocasional (como obtuvieron Bield o Wheeler y Vincent), sino constante después de extirpar la médula suprarrenal. Se procede en dos tiempos: en el primero se extirpa la substancia medular de la suprarrenal izquierda; en el segundo se extirpa la suprarrenal derecha íntegra. Queda así el perro con la cortical de un solo lado.

Para esto se llega a la suprarrenal izquierda por vía lumbar; se liberan sus polos inferior y superior, dejando un buen pedículo vascular en el borde interno; se reclina la vena lumbocapsular y se secciona el nervio esplácnico.

Se coloca un clamp sobre el pedículo de la glándula; éste servirá para hacer la hemostasia, y como punto de apoyo para el resto de la operación.

Se exterioriza la glándula, y luego, con una hoja de Gilette de un solo filo, bien cortante, se abre la cápsula por su borde, como si fuera un libro. Se extrae con una cureta toda la substancia medular, la cual es fácil diferenciar, por su aspecto translúcido y su mayor friabilidad, de la corteza amarilla y más resistente. Para cerciorarse de no dejar restos de tejido cromáfino es conveniente llevarse parte de la cortical.

A los ocho o diez días se extirpa la cápsula derecha.

Hemos operado 16 perros. Tres (núms. 4, 7 y 9) murieron dentro de las cuarenta y nueve horas, con los mismos síntomas que tienen los acapsulados de ambos lados. En la autopsia se comprobaron graves lesiones en el trozo de corteza restante. Uno (núm. 1) escapó a los siete días en excelente estado.

Otro (núm. 10) se escapa a los cuatro días sin haber tenido síntomas.

Tres se dejan sobrevivir largo tiempo: a dos de ellos (núms. 8 y 14) se les extirpa la cápsula izquierda a los doscientos diez y siete y doscientos treinta y dos días, respectivamente, muriendo en veinticuatro y veintiséis horas, con síntomas de capsulectomía bilateral. Los ocho restantes fueron empleados en diversos experimentos, en la siguiente forma: tres (números 2, 3 y 5), en la primera semana; uno (núm. 11), en la segunda

semana; tres (núms. 14, 15 y 16), en la tercera semana, y uno (núm. 12), al mes después de la segunda operación.

Los animales que sobrevivieron más tiempo ofrecían un aspecto normal; una vez cicatrizadas las heridas y crecido el pelo era imposible diferenciarlos de perros sanos.

A cinco de éstos se les extirpó el páncreas según la técnica de Witzel algo modificada. Dos sobrevivieron ocho y tres días, respectivamente. A consecuencia de la operación, la glucosa de la sangre aumentó desde 0,70 por 1.000 al 4 por 1.000, y de 0,80 por 1.000 a 3,63 por 1.000 (método de Folin y Wu). La glucosuria llegó al 100 por 1.000 (método de Fehling). En el segundo perro (núm. 13) el examen histológico reveló un trocito de médula; en el primero (núm. 16) no se pudo encontrar la más pequeña porción de tejido cromáfino dentro de la cápsula cortada en serie.

Cuadro núm. 1.

Número.	Primera operación.	Segunda operación.	RESULTADOS
1	22- VII-921	8-VIII-921	Se escapó el 15-VIII-921 en excelente estado.
2	22- VII- »	8-VIII- »	† 13-VIII-921, morfina.
3	25- VII- »	12-VIII- »	† 15-VIII durante extirpación del páncreas.
4	27- VII- »	12-VIII- »	† 14-VIII con síntomas de capsulectomía total.
5	27- VII- »	12-VIII- »	15-VIII, extirpación del páncreas a las 11. † a las 17 y 45.
6	16-VIII- »	26-VIII- »	13-IX-921, en buen estado. Se ignora fecha †.
7	16-VIII- »	26-VIII- »	† a las 20 horas, con síntomas de capsulectomía bilateral. Histología de nuestra destrucción casi total de cápsula derecha.
8	16-VIII- »	26-VIII- »	31-III-922, extirpación de cápsula izquierda. † a las 24 horas. No hay médula, corteza en buen estado.
9	17-VIII- »	26-VIII- »	† a las 24 horas con síntomas de capsulectomía bilateral.
10	17-VIII- »	27-VIII- »	A los 4 días se escapa. Estaba en buen estado de salud.
11	19-VIII- »	9- IX- »	19-IX-921. Inyección morfina. †. No hay médula, corteza en buen estado.
12	19-VIII- »	2- IX- »	3-X. Extirpación del páncreas. 4-X. †.
13	22-VIII- »	2- IX- »	19-IX. Extirpación del páncreas; a los 3 días con diabetes. Pequeño resto medular de 1 mm. × 0,1 de mm.
14	22-VIII- »	6- IX- »	25-IV-922. Extirpación de cápsula izquierda. † a las 26 horas. No hay médula.
15	22-VIII- »	2- IX- »	23-IX. Extirpación del páncreas, queda un trozo. No hay diabetes. † de peritonitis. 27-IX.
16	23-VIII- »	9- IX- »	30-IX-921. Extirpación del páncreas. Diabetes. 7-X. †. No hay médula.

Los tres perros restantes mantuvieron normal su cifra de glucosa en sangre, o bien tuvieron ligera hipoglucemia. A uno (núm. 15) hay que eliminarlo porque quedaba un resto de páncreas. Los otros dos murieron en seis horas (núm. 5) y en veinticuatro horas (núm. 12). En ambos la extirpación del páncreas fué muy dificultosa, por lo que quedaron muy deprimidos.

Se hicieron cortes en serie de la parte restante de la cápsula izquierda en siete de los que sobrevivieron más tiempo. En uno se encontró un pequeño trozo de substancia medular de 100 × 100 micrones × 1 mm.

Perro núm. 5, segunda serie.—Suprarrenal izquierda. Se ve la cicatriz fibrosa central.

En los demás sólo se observaba la substancia cortical. Ésta tenía sus células en buen estado, con aspecto espongiocitario típico.

En el centro se encuentra una cicatriz fibrosa en los que se han dejado sobrevivir mucho tiempo, de la que parten algunas bandas de esclerosis.

Con objeto de estudiar con más detalle el funcionamiento de los animales en estas condiciones fué operado otro nuevo lote de nueve perros en la misma forma que en la serie anterior. Cuatro perros murieron con síntomas asténicos al día siguiente de la segunda operación. Cinco sobrevivieron, y después de un mes estaban en excelentes condiciones. Se les sometió entonces a diversas exploraciones funcionales.

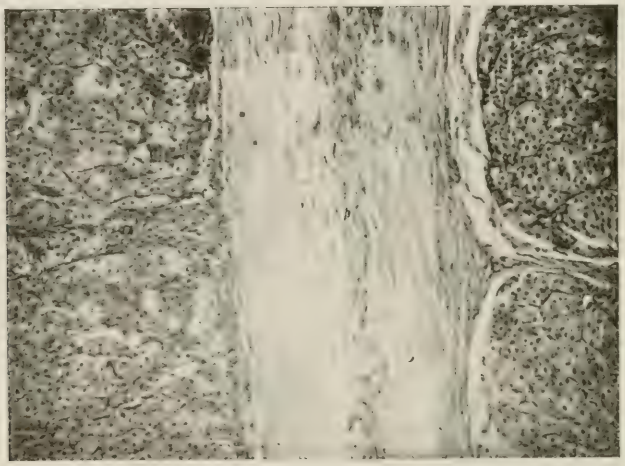
Dos de los perros estuvieron deprimidos algún tiempo (II); luego se repusieron. No hubo astenia en los demás ni en éstos más tarde. Algunos animales eran muy activos, alegres y juguetones.

El peso se mantuvo en dos, aumentó en dos y bajó en uno (la alimentación del Laboratorio es más bien pobre).

El pulso, la respiración y la temperatura eran normales.

Algunas heridas operatorias tuvieron infecciones superficiales o suturas que cedieron, pero cicatrizaron bien, como es habitual.

Al mes más o menos de operados se les sometió a diversas pruebas funcionales. Se desnudó la arteria crural sin anestesia general, se extrajo



Perro núm. 5, segunda serie.—Células espongiocitarias lindando con la cicatriz central.

sangre que se analizó, se inscribió la presión arterial y se inyectó adrenalina o extracto de hipófisis. Desgraciadamente, dos perros desgarraron la herida y rompieron la arteria, lo que produjo la muerte por hemorragia. Dos tuvieron gangrena gaseosa. Otro fué sacrificado.

La altura de la presión arterial era normal (media, 115 mm. Hg.) e igual a la de los perros testigos. La inyección vascular de 0,5 c. c. de infundina (extr. pituitario al 20 por 100) produjo el mismo efecto en un desmedulizado (11) que en un testigo sano. Las inyecciones espaciadas de 1 c. c. de adrenalina Parke Davis al 1 : 1.000.000, 1 : 1.000.000 y 1 : 50.000 produjeron exactamente los mismos efectos habituales en los cinco desmedulizados y en algunos testigos sanos.

La instilación conjuntival de cocaína al 1 : 100, sulf. n. de atropina al 1 : 200 y adrenalina al 1 : 1.000 produjeron midriasis de la misma intensidad y duración en los desmedulizados y testigos.

La composición de la sangre (método de Folin y Wu) era completamente normal (10-III-1922).

Perro.

	1	2	3	4	
Glucosa	0.123	0.132	0.110	0.098	Por 100 c. c.
N. no proteico	0.027	0.040	0.030	0.028	
Urea	0.012	0.018	0.015	0.012	
ClNa	0.435	0.440	0.445	0.438	

En ninguno de los perros hubo pigmentaciones de la piel o mucosa. El pelo tenía excelente aspecto. No hubo cambios de carácter, ni depresión nerviosa, ni convulsiones o hiperexcitabilidad.

En la autopsia de estos animales no se halló nada anormal. No se hallaron restos capsulares ni cápsulas accesorias. La suprarrenal izquierda desmedulizada fué incluída y cortada en serie. En todos los casos la extirpación de la médula era total y había en su reemplazo una cicatriz fibrosa, de la que partían algunos tractos fibrosos o en algunos casos fibroblastos.

El aspecto de la corteza era normal; los espongiocitos, bien típicos y a veces algo vacuolizados.

Discusión.—Nuestros experimentos nos llevan a las mismas conclusiones formuladas por Biedl y por Wheeler y Vincent. Pero la circunstancia de que se obtienen resultados constantes con nuestra técnica y el número de nuestras experiencias desvanecerá todas las dudas que aún puedan persistir.

Como los resultados de estos experimentos contradicen las opiniones de algunos autores, será oportuno discutirlas, y se verá que no resisten a la crítica experimental, pudiéndose explicar sólo por la época en que se realizaron, en que los hechos conocidos y las técnicas operatorias eran más rudimentarios e incompletos que los actuales.

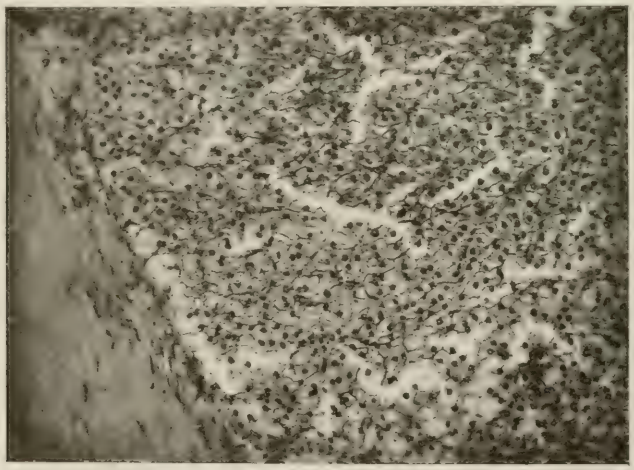
Las experiencias de Cristiani carecen de valor, porque las ratas no mueren fatalmente después de la suprarrenectomía bilateral. Con las técnicas operatorias actuales sobreviven muy á menudo, en algunas series el 80 por 100, según nuestras experiencias.

No conocemos el detalle de los experimentos de Vassale y Zanfrognini, pero sus resultados se pueden explicar por una resección demasiado amplia; hemos visto que algunos de nuestros animales morían porque su

Perro núm. 8, primera serie.—Suprarrenal izquierda a los seis meses y medio de la segunda operación.

corteza había sido demasiado lesionada durante la extirpación de la médula (Wheeler y Vincent observaron el mismo hecho).

En cuanto a los resultados legales de la extirpación unilateral y del



Células de la corteza lindando con la cicatriz central.

órgano de Zuckerkandl debe explicarse por alguna otra causa que no sea la insuficiencia capsular, pues está bien demostrado que una suprarrenal es más que suficiente para mantener la vida.

Cuadro núm. 2.

Número	Extirpación médula izquierda	Extirpación cápsula derecha	Extirpación corteza izquierda restante	Muerte en	Pulso	Respiraciones	Peso antes de la operación	Peso — *Kgs.*	Presión arterial — *mm.*	Fecha
1	4-I-922	2-II-922			106	20	13,5	14,5-(3)		3-III-922
2	4-I- »	2-II- »			104	24	12	13,2-(4)	130	10-III- »
									120	13-III- »
3	4-I- »	2-II- »			104	17	23,5	23,2-(5)	100	10-III- »
									120	16-III- »
4	12-I- »	9-II- »			105	20	9,5	7 (6)	110	3-III- »
5	18-I- »	9-II- »			100	16	13	12,5	140	3-III-
					T. M. 101	T. M. 19			T. M. 115	

Número	Atropina 1 : 200	Cocaína 1 : 100	Adrenalina 1 : 1.000	Adrenalina vascular	Extracto pituitario vascular	Muerte por	
1	7-III-922		12-III-922	13-III-922		Gangrena pata	17-III-922
2		7-III-922	12-III- »	13-III- »		Picadura bulbo	20-III- »
3		7-III- »		10-III- »	16-III-922	Gangrena pata	20-III- »
4			7-III- »	10-III- »		Hemorragia	11-III- »
5	7-III- »			10-III- »		—	11-III- »

La substancia cromáfina retroperitoneal no es muy abundante, aun en el perro, especie en que está más desarrollada; Swale Vincent hace notar que, a pesar de esto, los perros mueren fatalmente después de la supresión de ambas cápsulas. Las ratas, en cambio, la soportan bien; y es de notar que sus numerosas suprarrenales accesorias están formadas por tejido cortical (Wiesel) (13).

Las inyecciones de suero citotóxico no sólo producen la muerte por sus anticuerpos específicos, sino que contienen anticuerpos heterogenéticos, especialmente hemolisinas (Abbott) (14), etc., que son muy nocivos y lesionan difusamente. No se puede deducir, pues, que los animales de Levi della Vida murieron exclusivamente por las lesiones de su suprarrenal; sus experiencias pierden así todo su valor demostrativo.

Resumen.—Estamos, pues, frente a los siguientes hechos: 1.° La extirpación de ambas cápsulas es mortal en casi todas las especies, entre ellas el perro. 2.° La supresión de la substancia medular de ambas cápsulas es soportada por estos animales, los cuales no tienen síntomas. 3.° La extirpación del cuerpo interrenal, equivalente de la corteza, provoca la muerte en los selacios (Biedl). Podemos deducir, pues: 1.° Que la

substancia cortical desempeña una función de vital importancia, para la cual no necesita la cooperación de la médula. 2.° Que la médula suprarrenal no es indispensable para la vida. Esto no quiere decir que la substancia cromáfina no lo sea, pues es sabido que existe relativamente más tejido cromáfino extracapsular que tejido cortical extracapsular; por eso la extirpación de las cápsulas reduce proporcionalmente más este último que el primero. No podemos, pues, decir que no existe una función vital del tejido cromáfino; hasta ahora ningún hecho nos permite sospecharlo, pero tampoco podemos negarlo.

De nuestras experiencias se deduce también que la diabetes pancreática puede establecerse sin necesidad de que exista la secreción de adrenalina, como lo han afirmado diversos investigadores—Frouin (15), Mayer (16), Zuelzer (17), Hedon y Giraud (18).

Conclusiones.

1.ª Los perros sobreviven a la extirpación bilateral de la médula suprarrenal siempre que el trozo de corteza restante estuviera en buenas condiciones.

2.ª Si se les extirpa el trozo de corteza restante, mueren con los síntomas y en el tiempo habituales a la extirpación de ambas cápsulas.

3.ª Los perros desmedulizados conservan o aumentan su peso. La temperatura, presión arterial, pulso, número de respiraciones y la composición química de la sangre son normales.

4.ª No hay astenia ni pigmentación.

5.ª La excitabilidad del simpático, como lo demuestran las reacciones vasculares a la adrenalina y las reacciones pupilares a la cocaína, atropina y adrenalina, es normal.

6.ª No está afectada la reacción hipertensora por inyección de pituitrina.

7.ª La diabetes pancreática puede establecerse sin la concurrencia de la médula suprarrenal.

Bibliografía.

(1) *C. Rend. Soc. de Biol.*, 1902, LIV, 710.—*Journ. de Phys. et Path. Gén.*, 1902, IV, 837.

(2) *Riforma Med.*, 1902, XVIII, 316.—*Arch. Ital. Biol.*, 1902, XXXVIII, 175.

(3) *Arch. Ital. Biol.*, 1905, XLIII, 256.

(4) *Lo Sperimentale*, 1904, LVIII, 919.

(5) *Innere Sekretion*, 1913, vol. I.

(6) *Ergeb. d. Phys.*, 1910.

(7) Cit. por BIEDL.

(8) Cit. por BIEDL.

(9) *Policlínico*, 1903, X, 1793.

(10) *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, 1917, XI.—*Amer. Journ. of Phys.*, 191 XLVIII, 397.

(11) *Trans. Roy. Soc. Canada*, 1917, XI, 125.

(12) *Endocrinología*, 2.ª ed., 1920,

(13) *Wiener Klin. Woch.*, 1898, pág. 443.

(14) *Centralblatt für Bakt. (Orig. Abt.)*, 1913, XXIV, 696.

(15) *C. Rend. Soc. Biol.*, 1908, LXIV, 216.

(16) *Ibidem*, 1908, LXIV, 219.

(17) *Berl. Klin. Woch.*, 1907, 475.—*Deutsch Med. Woch.*, 1908, XXXIV, 1380.

(18) *C. Rend. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII, 1310.

(19) *Rev. Asoc. Med. Arg.*, 1921, XXIV, 1092-1099.

(20) *Rev. Cir. Med. Arg.*, 1921, XXI, 1291.

(21) *Rev. Asoc. Med. Arg.*, 1922.

LA ANAEROBIOSIS DEL NEUMOCOCO FRÄNKEL-WEICHSELBAUM

POR

F. MURILLO

Entre las propiedades biológicas del neumococo figura la de vivir y multiplicarse, indistintamente, en medios aerobios y anaerobios. Esta facultad o, mejor dicho, su fase anaerobiótica, no ha sido suficientemente investigada por los autores, ni ha podido, por tanto, tener la aplicación que en mi concepto merece al estudio e interpretación del proceso genético de la pulmonía crupal. No trato de explorar ahora este terreno; mi propósito se reduce a dar cuenta abreviada de algunas observaciones y ensayos de anaerobiosis neumocóccica, realizados hace ya años con motivo de la hiperinmunización de un par de caballos que destinábamos a producir el suero correspondiente. Diré antes la razón que me llevó a investigar la anaerobiosis de los neumococos.

De los esputos de un enfermo de pulmonía hice un día siembras, como de costumbre, en diferentes medios, contando entre ellos varios tubos de agar sangre, agar glucosado, etc. Cuando a las cuarenta y ocho horas revisé las siembras, encontré que la superficie del agar glucosado estaba recubierta, en parte, de una capa blanquecina, lustrosa, de aspecto seco y brillo mate, con algunas colonias grandes, redondeadas, del mismo tipo, bordeadas de otras muy discretas, pequeñas, transparentes, que parecían las clásicas del neumococo.

Examinados los cultivos y teñidos convenientemente con distintas coloraciones (genciana-violeta, fuchina, etc.), las preparaciones revelaron la presencia de una levadura asociada al neumococo, tal como representa la figura 1.ª Predominaba la levadura, y por entre los intersticios de los agrupamientos celulares, buscando, al parecer, los bordes o confines de los elementos constitutivos de la colonia, aparecían numerosos neumococos esparcidos por el campo, aislados y de forma típica.

Inmediatamente surgió la pregunta: ¿qué buscan los neumococos en su asociación a la levadura y en su empeño de aproximarse a los límites o a las cercanías de la membrana envolvente? Y también en el acto acudió la respuesta hipotética, aunque probable, de que deben buscar el CO_2 que las levaduras dejan libre al desdoblar la materia azucarada en el curso de su función respiratoria [1].

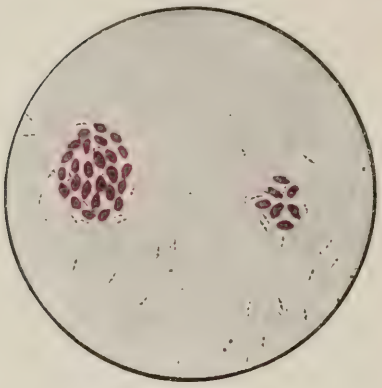


Fig. 1.ª

Partiendo de esta observación, hemos hechos numerosos cultivos de neumococos en medios anaerobios, compuestos generalmente de caldo glucosado con adición de pequeñas cantidades de suero normal equino, y hemos podido comprobar, sin género de duda, que el neumococo crece igual, por lo menos, en ausencia que en presencia del oxígeno.

En cultivos comparados, poniendo cantidades iguales de medio y de simiente, la producción o riqueza de gérmenes apreciada por la turbidez y el volumen de los sedimentos, nos ha parecido mayor en los tubos anaerobios que en los aerobios, a condición de usar para expulsar el aire y substituirlo en los tubos el CO_2 en vez del H que de ordinario se emplea en los laboratorios.

Para obtener el CO_2 nos servimos, en los primeros ensayos, de un pequeño aparato que dejaba caer gota a gota ácido clorhídrico diluído sobre una solución concentrada de bicarbonato de sosa. Después hemos utilizado exclusivamente el CO_2 del comercio, previo paso de la corriente por los frascos lavadores y depuradores.

La práctica de estos cultivos nos sugirió un procedimiento para aislar el neumococo, eludiendo el pase por animales.

De acuerdo con la idea emitida por Tavel, de que el pase de los estreptococos patógenos por el organismo de una determinada especie animal aumenta la virulencia para esta especie y la disminuye para las demás, y, por consiguiente, para el hombre, y deseando inyectar a los caballos en preparación neumococos de procedencia humana directa,

[1] Cultivado en solución de glucosa al 5 : 100, este Saccharomyces dió en volumen el 1,20 de alcohol.

imaginamos que para obtener cultivos puros, a partir de los esputos, bastaría utilizar la facultad potestativa, aerobia y anaerobia que, en igual grado, posee el germen de Fränkel-Weichselbaum.

Al efecto, sembramos partículas de esputo en tubos Petri de caldo con suero equino, saturando el medio con una corriente de CO_2. A las veinticuatro horas examinamos el cultivo, y si al neumococo acompañan otras bacterias, de este tubo resembramos al mismo medio en atmósfera ordinaria, es decir, aerobia.

Muchas veces hemos encontrado ya puro el neumococo en la primera siembra, pero otras veces van con él bacterias anaerobias, que generalmente desaparecen al reproducir el cultivo en los tubos aerobios. Digo *generalmente*, porque la única quiebra de este procedimiento es que, en ocasiones, los microorganismos que acompañan al neumococo son, como él, aerobio-anaerobios, de manera que crecen por igual en la siembra primera y en la resiembra.

Entonces no queda más recurso, para evitar la inoculación experimental, que el aislamiento en placas, cosa que se logra con gran facilidad por ir ya el cultivo muy depurado.

No para en esto la utilidad de los cultivos anaerobios del neumococo. Sabido es que este germen disfruta de vida efímera en los medios ordinarios (agar, caldo, suero, etc.); a los ocho, diez o doce días de la siembra, la vitalidad de la mayoría de las razas se agota, y las resiembras permanecen estériles. En numerosas pruebas que me ocuparon varios meses, y en las cuales ensayé caldos añadidos de diferentes substancias, y particularmente adicionados de diversos sueros (normal equino, de asno, de carnero, suero antiestreptocóccico, antidiftérico y otros), pude ver que en cultivo aerobio la mezcla de 10 c. c. caldo común + 2 c. c. suero antidiftérico prolongaba la vida de los neumococos plazos mayores que ninguna otra combinación, y que esta misma mezcla en atmósfera anaerobia favorecía tanto la supervivencia de los cultivos, que practicadas las resiembras al cabo de sesenta días resultaban fértiles. El plazo máximo que pude observar fué de setenta y siete días, y el mínimo de veintitrés. (Pasadas las primeras cuarenta y ocho horas, los cultivos se guardaban fuera de la estufa.)

La adición de suero antidiftérico favorece también la conservación de la virulencia; cultivos de treinta días eran todavía mortales para ratones.

Hago mención de estas observaciones por si en los laboratorios pudieran ser de alguna utilidad.

POTENTIAL DIFFERENCES AND COAGULATION OF COLLODION PARTICLES IN AQUEOUS SUSPENSIONS

BY

JACQUES LOEB

From the Laboratories of the Rockefeller Institute for Medical Research

The precipitation and coagulation of suspended colloidal particles play a great role in the fixation of histological preparations and they play probably also a great role in the formation of membranes and other solid structures of the cells. It is therefore justifiable that in the jubilee volume to be offered to Professor Ramón y Cajal a contribution to the theory of the process of precipitation of colloidal suspensions should be included. Jevons was probably the first to express the view that electrical charges prevent suspended colloidal particles from settling, and this view was put on a solid basis when Hardy proved that the stability of a suspension became a minimum when the particles no longer migrated in a galvanic field. It is well known that salts have a precipitating action on colloids in suspension, and that there is a wide difference in the molecular concentration at which the different salts precipitate a colloidal suspension. Schulze, Picton and Linder, and Hardy found that that ion of a salt is effective in precipitation which has the opposite sign of charge to that of the colloidal particle, since the precipitating efficiency of the salt increases with the valency of that ion [1]. Powis [2] has made it probable that the stability of oil emulsions in water is destroyed when the potential difference between oil droplets and water reaches a certain critical value of about 30 millivolts. According to his results, the difference

[1] The literature on this subject can be found in Burton, E. F.: *The Physical Properties of Colloidal Solutions*, 2nd ed., London, New York, Bombay, Calcutta, and Madras, 1921.

[2] Powis, F.: *Z. physik. Chem.*, 1915, LXXXIX, 186.

in the precipitating action of different salts should be ascribed to a difference in the depressing effect which salts have on the P. D. between the colloidal particles and the aqueous solution. Northrop and De Kruif [1] have shown that certain bacteria agglutinate when their P. D. is depressed by electrolytes below the critical value of 15 millivolts.

The writer has recently investigated the connection between the influence of different salts on the P. D. of fine collodion particles and the precipitation of the suspension by the same salts. In these experiments there existed a sharp limit for the precipitating effect of different salts. The suspension was made by dissolving collodion (after the evaporation of the ether and alcohol) in a mixture of much acetone with little water. When the acetone was removed by evaporation, a milky suspension of the collodion particles remained. The suspension was centrifuged and in this way a layer of particles not varying too much in size was obtained.

One drop of this suspension was added to 10 cc. of a salt solution and the time of settling observed. The particles settle very slowly by gravity, the larger particles settling, of course, more rapidly than the smaller ones. The suspension remains milky for days and slightly opaque for weeks. In a salt solution of the proper concentration the suspension becomes perfectly clear in less than 12 hours (at about 18° C.). In this case the small particles coalesce into larger ones which settle very rapidly. It was thus possible to ascertain with great accuracy the critical precipitating or coagulating concentration for each salt.

The potential difference between the particles and the surrounding aqueous solution was ascertained by experiments on cataphoresis. The rate of migration of the particles in an electrical field was measured with Northrop's apparatus [2] with non-polarizable electrodes, and from the rate of migration the P. D. between the particles and aqueous solution could be calculated with the aid of the equation used by Ellis, Powis, Burton, Northrop, and others [3]. The details of these measurements will be given in a fuller paper to appear in the *Journal of General Physiology*, and the writer will confine himself to the publication of a few figures which correlate the precipitating effect of salts on the suspension with the effect of the same salts on the P. D. between particles and aqueous solutions.

[1] Northrop, J. H., and De Kruif, PH. *J. Gen. Physiol.*, 1921-22, IV, 639.

[2] Northrop, J. H.: *J. Gen. Physiol.*, 1921-22, IV, 629.

[3] This equation can be found in Burton's book (p. 137) and in Powis' paper.

Table I gives the value of this P. D. in different concentrations of different salts and at the hydrogenion concentration of pH 4.7. The collodion particles were generally negatively charged, the P. D. rising at first with the addition of KCl, NaCl, LiCl, Na_2SO_4, and $Na_4Fe(CN)_6$ to a maximum of about 70 millivolts and then diminishing again with a further increase in the concentration of the salt until it approached zero. In the case of $LaCl_3$, the concentrations of the salt beyond a molecular concentration of M/64 made the charge of the particles slightly but increasingly positive.

TABLE I.

Potential Difference between Collodion Particles and Aqueous Solutions in Millivolts at p H 4. 7. The Particles are generally Negatively Charged but the Minus Sign is Omitted in the Table.

	0	M/32,768	M/16,384	M/8,192	M/4,096	M/2,048	M/1,024	M/512	M/256	M/128	M/64	M/32	M/16	M/8	M/4	M/2
LiCl	31	41	42	48	47	57	60	64	68	61	55	44	36	22	17	
NaCl	26			47	53	58	60	64	61	55	49	37	30	20	14	10
KCl	32	31	37	45	52	53	62	66	66	60	49	40	30	21	14	
Na_2SO_4	28	47	47	56	59	65	70	69	63	56	43	36	26	19	13	
$Na_4Fe(CN)_6$	29	51	55	60	64	68	65	57	50	42	30	21	13	9		
$MgCl_2$	26	22	25	31	33	35	41	34	30	23	19	15	11	9		
$MgSO_4$	28		26	30	32	34	36	35	28	26	22	19	15	12		
$CaCl_2$	36		30	31	32	35	32	28	26	22	17	14	10	8	6	
$LaCl_3$	29	17	19	19	21	14	10	8	4	4	0	0	+ 3	+ 6		

The figures in the second column of Table II are the minimal concentrations of salts required for rapid precipitation or coalescence of the small particles into larger masses which sink more rapidly to the bottom of the test-tube. The figures in the fourth column give the maximal concentrations of different salts at which coagulation no longer occurs. In these latter concentrations the suspensions remain cloudy for weeks while in the concentrations mentioned in the second column the water becomes entirely clear inside of twelve hours (at about 18° C.), all the suspended particles having fallen to the bottom of the test-tube. The pH of the solutions was about 5. 8.

Table II.

	Minimum concentration required for precipitation	P. D. in millivolts	Maximal concentration at which suspension remains stable	P. D. in millivolts
LiCl	M/2	(10)	M/4	17
NaCl	M/2	10	M/4	14
KCl	M/4	14	M/8	21
Na_2SO_4	M/4	13	M/8	19
$Na_4Fe(CN)_6$	M/16	13	M/32	21
$MgCl_2$	M/16	11	M/32	15
$MgSO_4$	M/16	15	M/32	19
$CaCl_2$	M/32	14	M/64	17
$LaCl_3$	M/2,048	14	M/4,096	21

In the third column are found the values for the P. D. in the solutions where precipitation occurred and in Column 5 are the values for the P. D. where precipitation was no longer possible. It is obvious that in the solutions where coagulation or coalescence of the particles occurred the P. D. was always below 15 millivolts, with the exception of $MgSO_4$ where it was 15 millivolts. The reader must, however, remember that the possible error in the P. D. may be 2 millivolts and that the actual P. D. may have been in this case 14 or 13 millivolts.

On the other hand, the P. D. in the solutions where the suspension was stable was always above 15 millivolts with the exception of NaCl where the charge was 14 millivolts. It is quite possible that the real P. D. was in this case also 15 or 16 millivolts.

These measurements lead then to the conclusion that there exists a critical P. D. for the stability of the suspension of collodion particles in aqueous solutions. This critical P. D. is about 15 millivolts. When the P. D. falls below this value the particles upon colliding are no longer repelled but may adhere to each other and coalesce (agglutinate or coagulate) into larger particles which rapidly sink to the bottom of the test-tube. If the P. D. is larger than 15 millivolts the particles will repel each other upon colliding with sufficient force to prevent coalescence. If this critical value is exceeded the stability of the suspension is not increased when the charge is increased. I have noticed that there is no difference in the rate of settling of a suspension of the collodion particles when the charge varies between 20 and 70 millivolts.

The collodion particles are generally negatively charged, except in

high concentrations of salts with trivalent (and probably tetravalent) cations. It is therefore to be expected that only the cation of the salt is responsible for the precipitation, since the cation of a salt has a depressing effect upon the negative charge of the particles. This is corroborated by the fact that the precipitating efficiency of salts increases rapidly with the valency of the cation. Thus for NaCl, $CaCl_2$, and $LaCl_3$ the precipitating efficiency measured by the reciprocal value of the minimal concentration required for precipitation (Column 2, Table II) is as 1 : 16 : 1024.

The question has often been raised whether that ion of a salt which has the same sign of charge as the colloidal particle will not counteract the precipitating action of the other ion. The molecular precipitating concentrations for NaCl, Na_2SO_4, and $Na_4Fe(CN)_6$ are M/2, M/4, and about M/16 respectively. In M/2 NaCl and M/4 Na_2SO_4 the concentration of cations is practically identical. If the anion had an inhibiting effect on precipitation, the concentration of Na_2SO_4 required for precipitation should be higher than M/4. The precipitating concentration of $Na_4Fe(CN)_6$ is even lower than that to be expected if only the Na ion acted.

It follows from this that the force preventing coalescence of the colloidal particles into larger aggregates which settle rapidly is the potential difference between the particles and the aqueous solution, and that there is a critical value for this P. D. which is in the case of collodion particles about 15 millivolts. As soon as the P. D. falls below this value the collodion particles will coalesce. The depressing and precipitating action of a salt on the negatively charged collodion particles depends practically exclusively on the cation of the salt and increases rapidly with the increase in the valency of the cation. There exists no peptization effect of plurivalent anions.

Resumen.

La precipitación y la coagulación de partículas coloidales suspendidas juegan un papel importante en la fijación de las preparaciones histológicas y en la formación de las membranas y otras estructuras de las células. Ha investigado recientemente la conexión entre la influencia de diferentes sales sobre la diferencia de potencial (P. D.) de finas partículas de colodión y su precipitación por las mismas sales. En el primer cuadro da estas diferencias entre las partículas de colodión y las disoluciones acuosas en milivoltios a pH 4.7; en el segundo, las mínimas concentraciones de sales requeridas para una rápida precipitación y las máximas concentraciones con las que no se produce precipitación en mucho tiempo.

Se llega por ellas a la conclusión de que existe una P. D. crítica alrededor de 15 milivoltios; si baja, se atraen las partículas y se precipitan, y si es superior, se repelen, permaneciendo suspendidas, no aumentando la estabilidad con la carga, no existiendo diferencias entre 20 y 70 milivoltios. Las partículas son en general negativamente cargadas, excepto para los cationes tri y probablemente tetravalentes. La acción depresora y precipitante de una sal sobre las partículas de colodión negativamente cargadas depende prácticamente del catión de la sal y aumenta rápidamente con el aumento de la valencia del catión. No existe efecto de peptización de aniones plurivalentes.

SOBRE EL PODER CATALÍTICO DE LOS CATALIZADORES COLOIDALES

POR

ANTONIO DE GREGORIO ROCASOLANO

Catedrático de Química en la Universidad de Zaragoza.

Entre los fenómenos correlativos a los procesos fisiológicos destacan por su importancia los catalíticos, abarcando tan extenso campo de estudio, que se ha dicho con razón de la Química biológica que es esencialmente química catalítica.

En Bioquímica, los sistemas catalíticos que se estudian son microheterogéneos, presentándose siempre los catalizadores con la constitución químicofísica que define el estado coloidal; es decir, que para investigar en el mecanismo de las catalisis bioquímicas, hay que ahondar en el estudio de los catalizadores coloidales y en el de las reacciones catalíticas en sistemas microheterogéneos. Pero para plantear con lógica estos trabajos, debe comenzarse el estudio por los catalizadores coloidales más sencillos, actuando sobre sistemas de la más sencilla constitución química, y orientados por el resultado que de estos casos se obtenga, progresar en la investigación, operando sobre casos de complejidad creciente, hasta alcanzar los de dificultad máxima, que son, por la constitución de los catalizadores y por la naturaleza de los sistemas químicos a que se refieren, los que constituyen el sinnúmero de reacciones catalíticas que se operan en los organismos vivientes.

Por nuestra parte, hemos iniciado en nuestro Laboratorio de Investigaciones bioquímicas de la Universidad de Zaragoza algunos trabajos, orientados según el plan indicado, y de los resultados que hemos obtenido en algunas de nuestras modestas investigaciones, vamos a dar cuenta, rindiendo con estas ideas un homenaje de admiración y de cariño bien sentido al sabio maestro D. Santiago Ramón y Cajal, ejemplo vivo que veneramos y en el que fortalecemos nuestra voluntad para continuar la tarea cuantos en España sentimos entusiasmos por la patriótica labor de la investigación científica.

Tratándose de estudiar catalizadores coloidales, es natural que se haya comenzado por suponer que su actuación como tales catalizadores se encuentra en relación tan íntima con las cualidades del estado coloidal, que por ser coloides catalizan. Así, muchas veces se ha dicho y escrito que si los coloides son catalizadores lo son por ser coloides, dejando muy en último término y sin acción eficaz en el fenómeno la constitución química de la micela dispersa en el sistema. Es claro que atribuir la causa del fenómeno catalítico a propiedades del catalizador en relación con sus caracteres físicos significa situar fuera de la Química estos fenómenos.

A nuestro juicio, esta orientación es errónea; el fenómeno catalítico, sea cual fuere el orden y las fases del sistema que se estudie, es esencialmente químico. El catalizador, mientras actúa como tal, se modifica en cuanto a su constitución química, y son consecuencia de esta variación las que simultáneamente en el orden físico se observan. Algo hemos publicado ya en relación con estas ideas [1]; pero no hemos de referirnos ahora a esos trabajos.

Si los coloides catalizan por ser coloides, es decir, si el poder catalítico de estos sistemas reside en las cualidades que al estado coloidal caracterizan, es claro que cuanto más se favorezca la estabilidad del coloide, mayor será su poder catalítico, o, en otros términos, que los coloides estabilizados tendrán un poder catalítico mayor que el de los coloides sin estabilizar. *Pues ocurre todo lo contrario.*

Nuestras investigaciones en este punto abarcan varios estabilizadores (protalbinato y lisalbinato sódicos, goma arábiga, gelatina) y diferentes sistemas, y en todos los casos hemos comprobado que el poder catalítico de los coloides estabilizados es menor que el del mismo sistema sin estabilizar, y aun hemos llegado a comprobar que cuanto más intensa sea la acción del estabilizador, como tal estabilizador, tanto más refrena el poder catalítico del coloide, estando en relación inversa el poder protector del estabilizador con el poder catalítico del sistema.

[1] «Dónde reside el poder catalítico de los electrosoles de platino.» *Revista de la Real Academia de Ciencias de Madrid,* tomo XVIII, año 1920, números 10, 11 y 12. «Sur la décomposition catalytique de l'eau oxygénée par le platine colloïdal.» *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris,* 21 junio 1920.—«La descomposición catalítica del agua oxigenada por electrosoles y electrogeles de platino.» *Anales de la Sociedad Española de Física y Química.* Madrid, tomo XVIII, pág. 361, 1920.

De entre los varios casos estudiados, solamente vamos a referirnos ahora, como ejemplo, al del electrosol de platino estabilizado con solución acuosa de gelatina, catalizando la descomposición del agua oxigenada. El cuadro siguiente representa los resultados analíticos obtenidos en una de nuestras series de experiencias:

50 c. c. H_2O_2 (1,5 por 100). 25 c. c. electroplatinsol (0,0027 por 100). Temperatura, 35°

Tiempo en horas	TANTO POR CIENTO DE H_2O_2 DESCOMPUESTA								
		CONCENTRACIÓN EN GELATINA POR 100.000							
	Testigo	0,12	0,60	1,20	6	12	24	36	48
5	29,9	16,4	9,7	8,3	7,5	6,8	5,3	4,8	4,3
22	80,3	58,4	35,5	27,8	21,5	21,1	20,8	20,6	20,4
30	85,3	66,3	43,3	35,5	25,6	25,1	24,5	24,1	23,4
48	93,5	81,9	64,6	55,1	35,5	33,5	32,4	31,1	29,9
72	97,4	92,0	83,1	70,4	43,9	38,3	37,4	36,5	34,9
96		94,9	91,5	82,5	50,3	46,7	44,7	43,1	41,1
120			94,0	88,7	57,0	54,5	53,6	52,1	49,2
168				95,7	68,5	55,7	59,5	56,1	53,5

La figura 1.ª representa gráficamente estos resultados con los datos analíticos correspondientes a las veintidós, cuarenta y ocho y setenta y dos horas de reacción catalítica, respectivamente, en las gráficas *A*, *B* y *C*.

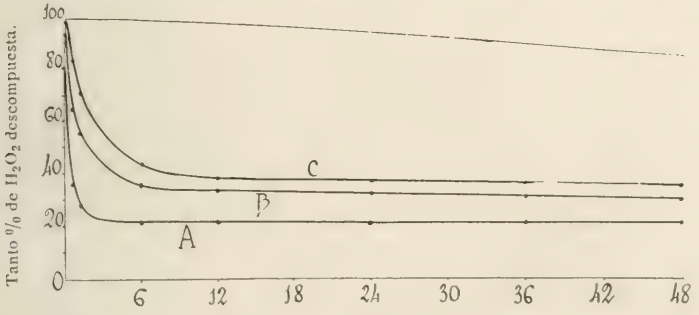


Fig. 1.ª

Se deduce de estas experiencias que las pequeñas dosis de protector, que son las que más eficazmente actúan sobre el sistema coloidal, producen más descenso en el poder catalítico; después, aun aumentando la cantidad de estabilizador, el poder catalítico se sostiene sensiblemente constante, correspondiendo a un mínimo de poder catalítico el efecto máximo de protección al sistema, originado por el estabilizador.

Según nuestras ideas, interpretamos estos resultados experimentales como consecuencia del proceso de evolución que venimos estudiando en los sistemas coloidales [1]. Caracteriza a los coloides (según nuestro modo de ver) un proceso constante de evolución que termina con la coagulación del sistema; el estabilizador obra refrenando el proceso evolutivo; uno de los efectos de la mayor estabilidad química del complejo que constituye la micela es la disminución de su poder catalítico, porque siendo mayor la estabilidad química del catalizador, disminuye la velocidad del ciclo de transformaciones químicas a que es debido el poder catalítico.

Corrobora estas ideas el hecho de que comparando el poder catalítico de dos sistemas coloidales que sólo se diferencian en que el uno se

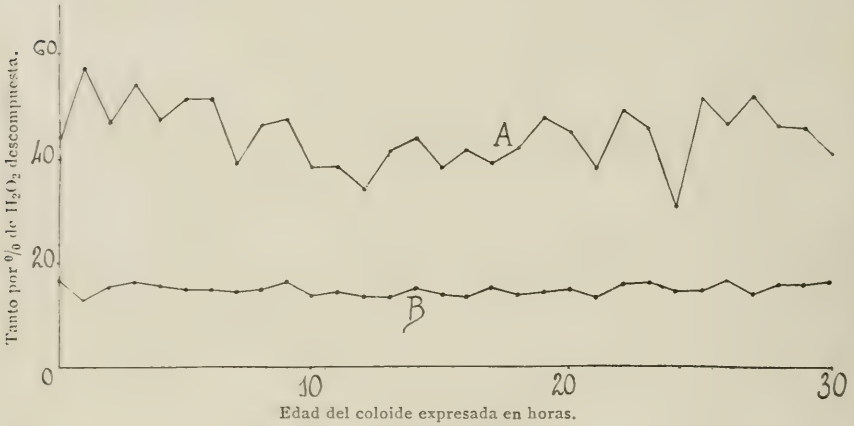


Fig. 2.ª

encuentra estabilizado y el otro no, aparecen variaciones de velocidad mucho mayores en el no estabilizado. Sea, por ejemplo, un electroplatinsol de riqueza 0,0016 por 100, que cataliza la descomposición del agua oxigenada; las gráficas de la figura 2.ª representan: la *A*, las variaciones de velocidad con la edad del coloide en horas, contada en abscisas a las veinticuatro horas de comenzada la reacción catalítica, y la gráfica *B*, las velocidades correspondientes al sistema cuando el coloide se encuentra estabilizado, comenzando las reacciones con las mismas diferencias de tiempo que el caso anterior y representando, como en la *A*, las ordenadas de cada punto la cantidad por 100 de agua oxigenada descompuesta.

Los coloides poseen una carga eléctrica, y tiene tal interés este ca-

[1] «Estudio sobre la evolución de los sistemas coloidales.» Volumen 1 de los *Trabajos del Laboratorio de Investigaciones bioquímicas*. Zaragoza 1921.

rácter que puede reputarse como el de mayor importancia en orden a la estabilidad del sistema. Se ha tratado, y algunos han establecido como hecho cierto, que el poder catalítico de los coloides era debido a su carga eléctrica.

Uno de los caracteres que estudiamos en los sistemas coloidales para deducir por sus variaciones el proceso de evolución constante que los coloides sufren es su carga eléctrica, habiendo observado que en todos estos sistemas varía la conductividad eléctrica aun en pequeños espacios de tiempo. Sirvan como ejemplo los cuadros siguientes, que se refieren a variaciones de resistividad y conductividad de dos aurosoles y un paladiosol:

AUROSOL POCO ESTABLE			AUROSOL MÁS ESTABLE			PALADIOSOL		
Días	Ohm.	Conductividad	Días	Ohm.	Conductividad	Días	Ohm.	Conductividad
0	687	10^{-5} 10,187	0	564	10^{-5} 12,411	0	2855	10^{-5} 2,4522
1/2	670	» 10,448	1 1/2	496	» 14,112	1/2	2793	» 2,5065
1	648	» 10,803	2 1/2	505	» 13,861	1	2884	» 2,4275
1 1/2	651	» 10,746	3 1/2	565	» 12,389	1 1/2	2884	» 2,4275
2	652	» 10,731	4 1/2	575	» 12,173	2 1/2	2747	» 2,5478
3	659	» 10,618	5 1/2	569	» 12,310	4	2707	» 2,5871
4	647	» 10,820	7	580	» 12,064	4 1/2	2656	» 2,6353
6	622	» 11,251	7 1/2	578	» 12,114	5 1/2	2606	» 2,6861
7 1/2	620	» 11,296	8 1/2	585	» 11,967	7	2787	» 2,5115
8 1/2	619	» 11,311	10	574	» 12,199	10	2606	» 2,6861
9 1/2	625	» 11,204	13	584	» 11,982	10 1/2	2592	» 2,7011
10 1/2	633	» 11,058	13 1/2	590	» 11,874	12	2578	» 2,7150
11 1/2	629	» 11,129	15	586	» 11,953	12 1/2	2691	» 2,6013
14	631	» 11,086	15 1/2	585	» 11,967	14	2684	» 2,6080
16	638	» 10,980	17	578	» 12,114	16 1/2	2674	» 2,6179
21 1/2	638	» 10,980	24 1/2	604	» 11,599	21	2586	» 2,7071
25	643	» 10,891	31	567	» 12,343	27	2686	» 2,6064
39	662	» 10,577	38	590	» 11,874	34	2680	» 2,6117
48	679	» 10,305	50	598	» 11,707	42 1/2	2417	» 2,8966
52	668	» 10,483	300	1035	» 6,543	56 1/2	2517	» 2,7813
67	726	» 9,644	360	1045	» 6,451	86 1/2	2282	» 3,0681

Es cierto que también en el poder catalítico de los coloides hemos observado variaciones de intensidad [1] en función de lo que llamamos

[1] «Sur le vieillissement des catalyseurs colloïdaux (platine, palladium).» *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*, 2 agosto 1920.—«Variaciones del poder catalítico en sistemas coloidales.» *Anales de la Sociedad Española de Física y Química*, tomo XIX, pags. 114-124, 1921.—«Variations du pouvoir catalytique des électroplatinsols.» *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*, 4 julio 1921.

edad del coloide; *pero estas variaciones y las correspondientes a la carga eléctrica* en los mismos sistemas, observadas en pequeños espacios de tiempo iguales, *no se corresponden;* luego esta consecuencia, que de hechos experimentales se deduce, es contraria a la idea de que los estabilizadores coloidales actúan por la carga eléctrica que poseen.

Las gráficas de la figura 3.ª representan los resultados de unas experiencias de descomposición catalítica del agua oxigenada por un electroplatinsol estabilizado de 0,0023 de platino por 100; en abscisas se cuen-

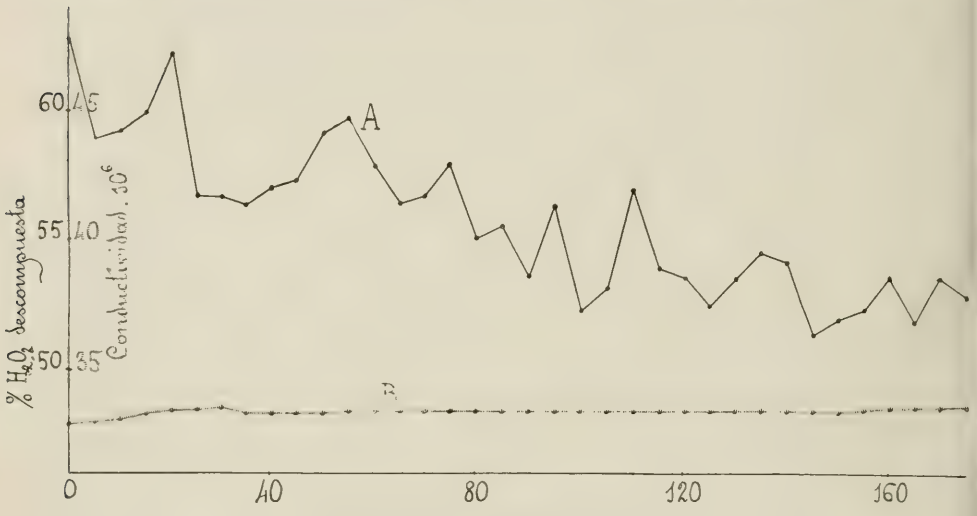


Fig. 3.ª

tan variaciones de tiempo de cinco en cinco minutos, y en ordenadas, la cantidad por 100 de agua oxigenada descompuesta al cabo de veinticuatro horas de reacción en la curva *A*, y en la *B* los valores de conductividad multiplicados por 10^6.

Según las ideas actuales, los estabilizadores realizan su acción porque aumentan la carga eléctrica de las micelas dispersas; éste es un hecho experimental repetidas veces comprobado, y en las variaciones de este factor de estabilidad se observa que los incrementos mayores corresponden a los coloides estabilizados. Haciendo variás mediciones de conductividad con iguales intervalos de tiempo en dos electrosoles de platino, que sólo se diferencian en que el uno se encuentra estabilizado y el otro no, encontramos los números del siguiente cuadro:

Días	CONDUCTIVIDAD		Días	CONDUCTIVIDAD	
	Sin estabilizar	Estabilizado		Sin estabilizar	Estabilizado
0	10^{-6} 6,03	10^{-6} 7,46	11	10^{-6} 8,14	10^{-6} 20,20
2	» 5,81	» 7,05	12	» 9,90	» 23,67
4	» 3,74	» 7,30	21	» 9,86	» 30,28
5	» 6,76	» 18,40	31		» 40,76
7	» 7,77	» 16,70	37	» 12,80	» 41,79
9	» 8,14	» 16,90	41	» 10,12	» 35,27
10	» 8,01	» 22,20			

Representando gráficamente estas variaciones, contando en abscisas la edad del coloide y en ordenadas los valores de conductividad multiplicados por 10^6, se obtienen gráficas como las de la figura 4.ª, que de-

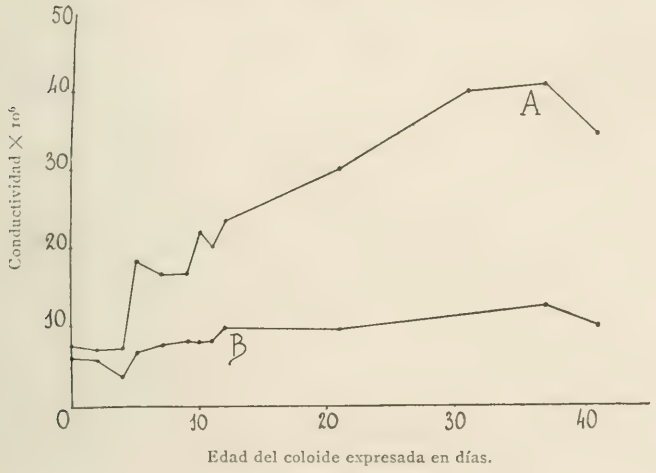


Fig. 4.ª

muestran que *el sistema de mayor carga eléctrica* es siempre el estabilizado, o sea *el que posee menor poder catalítico;* luego no residen en la carga eléctrica del sistema sus propiedades catalíticas.

Estas deducciones y otras que como consecuencia del estudio experimental de los más sencillos sistemas microheterogéneos hemos establecido, creemos que pueden tener algún interés para orientar investigaciones sobre los fenómenos catalíticos en sistemas microheterogéneos.

(Laboratorio de Investigaciones bioquímicas
de la Facultad de Ciencias de Zaragoza.)

O ESTADO ACTUAL DOS NOSSOS CONHECIMENTOS SOBRE OS VIRUS FILTRAVEIS E INVISIVEIS

PELO

PROF. R. KRAUS

Director do Instituto Sorotherapico de Butantan. São. Paulo (Brasil).

Pelos trabalhos fundamentaes de Loeffler e Frosch, em 1898, sobre febre aphtosa e pelos de Nocard e Roux sobre peri-pneumonia de bovinos, ficou bem patente que existe uma nova classe de microorganismos ao lado dos visiveis e cultivaveis, caracterizados como eschizomycetos, blastomycetos, hyphomycetos e protozoarios. Estes microbios são mais pequenos que os demais, e caracterizam-se pela invisibilidade, pelo que são chamados *invisiveis, sub-microscopicos;* e, por terem a qualidade de passar atravez de certos filtros de Chamberland e Berkefeld, que são barreiras para os outros microorganismos conhecidos, são tambem chamados *filtraveis*.

Estas descobertas deram um impulso ao estudo de tantas enfermidades infecciosas de causas até então desconhecidas, sendo que hoje conhecemos mais de 40 enfermidades produzidas pelos virus filtraveis e invisiveis.

Os estudos systematicos posteriores concernentes á natureza destes virus trocaram e modificaram a definição original destes microorganismos de tal maneira, que hoje sua invisibilidade e filtrabilidade não são mais qualidades essenciaes, como se pensava anteriormente.

Sabemos já, graças aos trabalhos de Roux e Nocard, Borrel, Prowazek e Aragão, Paschen, Volpino, Casagrandi, etc., que a invisibilidade pode ou não existir como caracter essencial.

Por meio de colorações especiaes e por meio dos condensadores, por filtros colloidaes (Prowazek e Aragão), podia mostrar-se que tambem os microorganismos até então chamados invisiveis podiam ter uma forma

visivel—Prowazek, «corpusculos iniciaes e elementares»; «estrongyloplasmas», Lipschütz.

Já Roux e Nocard haviam mostrado que os microbios da peri-pneumonia tinham uma forma de ponticulos. Borrel, Lipschütz, Prowazek e Aragão, Paschen demonstraram que com certos corantes, pelo methodo de Loeffler, Heidenhain, Giemsa, no epithelioma e molluscum contagiosos, na variola podem encontrar-se corpusculos de certas formas, que julgam como o agente causador daquellas enfermidades.

Corpusculos iguaes foram encontrados tambem por outros autores em outras enfermidades, como na variola de ovelhas, febre aphtosa, peste, bovina, etc.

No anno de 1909 encontrou Ricketts na «Rocky mountain fever» e na febre petechial (1910, Ricketts e Wilder) corpusculos bacillares semelhantes aos que, mais tarde, Gaviño e Girard na febre petechial no Mexico e Prowazek na febre petechial na Europa, encontraram.

Os estudos detalhados de Rocha Lima demonstram que os corpusculos encontrados no intestino dos piolhos infectados não têm o caracter dos microbios, por não serem cultivaveis. Rocha Lima julga estes corpusculos como agentes da febre petechial, chamando-os *Rickettsia prowazeki*. Ultimamente se encontrou Rickettsia não somente nos intestinos dos piolhos sãos, mas tambem nos infectados, como, p. ex., nos da febre Volhynica e na febre de trincheira, etc.

A constatação de Rocha Lima, da localização intra-cellular destes corpusculos somente nos piolhos infectados, como o virus da febre petenchial, é o ponto de partida daquelle scientista para differencial-o de outros, porque morphologicamente isto é impossivel. Um grande apoio encontra a opinião de Rocha Lima nos estudos de Wolbach na «spotted fever» que achou os corpusculos intra-cellulares nas cobaias e monos infectados e no «Dermatocentor venustus» nos differentes tecidos, chamando-os «Dermatocentroxenus rickettsi». Em sua monographia sobre febre petechial na Servia, Strong disse que uma solução definitiva do assumpto hoje não temos. A Commissão da Liga da Cruz Vermelha que estudou o assumpto, opina que Rickettsia prowazeki é provavelmente o agente. Os estudos sobre a febre de trincheira tambem assignalam nos piolhos corpusculos que são julgados como Rickettsia; e, como o filtrado do sangue de enfermos é infeccioso, Strong hypotheticamente crê que o virus tem estados filtraveis de um lado e visiveis de outro.

Assim vemos que a invisibilidade como um caracter fundamental não existe mais.

Ha uma outra forma de manifestação visivel destes microbios, que são os corpusculos intra-cellulares especificos que conhecemos desde as descobertas de Guarnieri e que hoje encontramos em muitas outras enfermidades, em tecidos e em formas especiaes, como, p. ex., na raiva, os corpusculos de Negri, na peste de gallinhas, os corpusculos de Schiffman e Kleine, no trachoma, os corpusculos de Prowazek e Halberstädter, na verruga peruviana, corpusculos de Rocha Lima e Mayer, nas cellulas vasculares, etc.

Mas não encontramos em todas as enfermidades os corpusculos iniciaes ou as formas intra-cellulares; porem existem enfermidades em que se conhecem somente corpusculos iniciaes, outras com corpusculos intracellulares e ainda outras com as duas ou com nenhuma dessas formas.

Como já disse, os autores consideram, com Prowazek, os corpusculos iniciaes como o germem causador.

Sobre as formas intra-cellulares houve muita discusão, especialmente sobre sua natureza, que fez muitos julgarem como um estado de evolução de parasitos. Mas hoje a maioria dos autores vê nestes corpusculos uma degeneração cellular, especialmente Prowazek, que pensa que os microbios invadindo a cellula, são envolvidos por um manto de plastina e cromatina (chlamydozoarios). Nos ultimos tempos, um trabalho de Hamershmidt mostrou que, sob a invasão do microbio, sahe a substancia nuclear, especialmente nucleolos, no protoplasma cellular, formando assim o manto de chlamydozoarios.

Assim vemos que a denominação dos microorganismos visiveis ou ultra-microscopicos não está mais baseada em factos; mas, apesar disso, não seria certo abandonar esta classificação, porque, ao lado dos estrongyloplasmas e chlamydozoarios, ainda existem microbios caracterizados por sua invisibilidade, qualidade ultra-microscopica.

Como a invisibilidade não é mais um criterio absoluto, o mesmo podemos dizer de filtrabilidade.

No anno de 1913, disse Borrel: «le passage travers un filtre n'implique pas forcément l'idée d'un microbe invisible», porque conhecemos já vibriões, como o *Spirillum parvum* de Esmarch, e o *Micromonas mesnili*, que passam os filtros da mesma maneira que os virus chamados filtraveis.

Por outra parte conhecemos enfermidades cujos agentes, apesar de serem invisiveis, não passam por filtros.

A principio, quando nossos conhecimentos experimentaes sobre a filtração eram deficientes, na literatura houve muitas discussões e opiniões contrarias sobre a filtrabilidade de um ou outro virus, o que se explica hoje pelos methodos pouco exactos então empregados.

Os estudos de Esmarch, Hofstaedter, Rosenthal, Schmidt, Marchoux, mostraram que é necessario, para evitar erros, não esquecer certas precauções e cautellas, como o emprego de differentes filtros e de marcas especiaes como os de Chamberland F e B e os de Berkefeld N, V e W, e, antes do inicio da experiencia, é necessario provar sua permeabilidade por agua e ar e usar bacterias-padrão que não passam os filtros. Apesar de todas estas prescripções, sabemos que existem virus invisiveis que não passam os filtros.

Sabemos que os virus podem desapparecer do sangue e então necessario se torna ir procural-os nos orgãos, explicando-se assim que os experimentadores que filtram o sangue podem ter resultados negativos, e os que verificam os orgãos, resultados positivos.

Os autores japonezes Inada, Ido e seus collaboradores verificaram como Noguchi que os orgãos das cobaias infectadas com a *Leptospira icterohemorrhagica* e filtrados por vellas são infectuosos, o que está em contraposição com as experiencias de Uhlenhuth que com o sangue filtrado teve resultados negativos. Uma cousa analoga poderia tambem se encontrar na febre petechial, a cujo respeito ha tambem discussões entre Nicolle e outros a respeito da filtrabilidade.

Em nossas experiencias encontramos que uma emulsão do cerebro das cobaias infectadas e filtrado por vella de Berkefeld é infeccioso; os autores têm empregado, geralmente, o sangue com resultado negativo. Um outro facto interessante é o seguinte, observado na peste bovina: a maioria dos autores estão de accordo que, como o mostraram Nicolle e Adyl-Bey, o liquido peritoneal conseguido por injecção intra-peritoneal de solução physiologica e filtrado por vella é infectuoso. O sangue dá, em geral, resultados negativos.

Para explicar estas differenças é possivel, como pensa em seu relato Loeffler, que o parasito se possa encontrar uma vez em uma forma filtrante, outra vez segundo a localizaçao e o estado de evoluçao, em uma forma que não passa os filtros.

Esta hypothese nos leva a discutir trabalhos novos que falam em favor desta opinião já emittida pelo grande protozoologo F. Schaudinn.

Em seu trabalho «Über Generation und Wirtswechsel bei Trypanosomen und Spirochäten» (*Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt*, Bd. xx), Schaudinn descreve estados de evolução dos espirochetas, nos quaes o filamento é tão tenue que um parasito isolado é irreconhecivel, tornando-se visivel somente graças a seu movimento e quando forma conglomerados.

Segundo os calculos do mesmo autor, estas formas pasam pelos filtros Chamberland. Schaudinn chega assim á conclusão de que existem protozoarios pathogenos com estados de evoluçao, durante os quaes escapam á nossos maiores augmentos, sendo, por conseguinte, invisiveis.

Em 1914, Nicolle e Blanc encontraram na espirocheta da febre recurrente um estado invisivel, obtendo a infecção de ratos com filtrados de orgãos que continham espirochetas. Identicos resultados obtiveram Sergeant e Folley.

King e Drake publicam resultados positivos de suas experiencias com os espirochetas dos porcos (*Journ. of Inf. Dis.*, 1914).

Os autores japonezes Inada e Ido demostraram que a espirocheta ictero-hemorrhagica, descoberta por elles e ao mesmo tempo por Uhlenhuth e Fromme na Alemanha, tem um estado filtravel invisivel. Aquelles autores puderan infectar cobaias com filtrados, encontrando mais tarde espirochetas typicas nos animaes em experiencia.

Balfour, Leishman e Todd, suppõem que na evoluçao de differentes espirochetas ha um estado granular.

Todos estes trabalhos comprovam a hypothese de Schaudinn sobre a filtrabilidade e invisibilidade dos espirochetas em certos periodos de sua evolução.

Nos ultimos tempos appareceram trabalhos sobre a filtrabilidade da *Leptospira icteroides* descoberta por Noguchi, como o agente etiologico da febre amarella. Segundo estas investigações seria possivel a infecção da cobaia, mediante os filtrados de emulsões de orgãos contendo espirochetas. Tambem com filtrados de culturas velhas, em que microscopicamente não se encontrou Leptospira, mas somente corpusculos brilhantes, conseguiu-se infectar cobaias.

McNeal, Novy e Knap encontraram que os filtrados da agua de con-

densação das culturas de trypanosoma Lewisi eram infectuosos para os ratos e suspeitaram a existencia de formas invisiveis.

Investigações nossas são favoraveis á que o piroplasma e anaplasma dos bovinos, bem como os trypanosomas pathogenos (trypanosomas gambiense, equinum, surra) têm formas invisiveis nas ovelhas.

A estas nossas conclusões observam Kleine e M. Mayer, em um artigo recentemente apparecido, que, sem terem experiencias novas sobre o assumpto por nós estudado, emittem a opinião de que o sangue das ovelhas era infectuoso, por ter sempre anaplasmas e trypanosomas que escaparam ás nossas observações.

Estas experiencias que têm, não somente para a microbiologia, mas tambem para a epidemiologia, um grande interesse, estão sendo continuadas por nós com o Dr. J. B. Arantes, para demonstrar-mos com toda exactidão a these por nós defendida.

Mas ao lado destas experiencias em discussão, podemos, baseando-nos somente na literatura, affirmar que os protozoarios, especialmente as espirochetas, têm estados invisiveis, e com isso naturalmente o criterio sobre os microbios invisiveis e filtraveis soffre uma modificaçao completa.

Já existem tambem na literatura indicações em que os autores suppõem estados invisiveis nas eschizomycetas; Holt e Ingrahm affirmam, no *Brit. Med.*, 1916, que o meningococco intra-cellular tem um estado filtravel. Se esta hypothese encontra uma base exacta poderia explicar factos hoje sem explicação, bem como os da constancia de estreptococcos na escarlatina, do bacillo hemoglobinophilo no sarampo, de estreptococcos de Rosenow na poliomyelite, etc.

Desta maneira é que Bail julga tambem que o proteus X é o agente da febre petechial e pensa tambem existir um estado invisivel (Splitter) (granula).

Tudo isto demonstra que o criterio de caracterização destes microbios, ao principio certo, não pode applicar-se mais para a definição que, hoje, pelos conhecimentos em evolução, não está fixo.

O que dissemos sobre a invisibilidade e filtrabilidade tambem pode applicar-se ao *cultivo* destes microbios.

As primeiras culturas de virus filtraveis conseguiram-nas Roux e Nocard com o virus da peri-pneumonia e se esperava que a cultura dos outros iria tambem dar resultados; mas, apesar de muitas experiencias du-

rante annos, somente existem poucos resultados. A cultura pura de certos microbios invisiveis, como os da raiva, variola, aphtosa, peste bovina, etc., se se conseguisse, poderia ter um valor economico pratico, eliminando assim, para preparar vaccinas e sôros, os animaes que hoje são indispensaveis para conservar o virus. Faz annos, estudando eu a cultura do virus rabico com Clairmont, fizemos a seguinte experiencia: o virus rabico injectado no cerebro frontal do coelho, apparece em 24 horas na medulla oblongata e mais tarde na medulla espinhal. Pensamos que o cerebro é o meio apropriado para conseguir o desenvolvimento. Infectamos do mesmo modo o coelho, matando-o immediatamente depois da infecção e examinando o systema nervoso da mesma maneira que o coelho vivo, sem encontrar o virus em outra parte e somente no logar da injecção.

Destas experiencias tiramos a conclusão de que o desenvolvimento do virus depende da vitalidade da cellula e este paragrapho pode applicar-se hoje á maioria dos virus porque somente de poucos existe a cultura artificial. As experiencias de Remlinger sobre a diffusibilidade do virus não estão em contraposição pelas outras condições da experiencia.

As publicações de Fornet sobre a cultura do virus da variola e de Noguchi sobre o da raiva não são exactas, como mostraram outros autores e eu.

Flexner e Noguchi descobriram que o virus da poliomyelite cultivado no meio de Noguchi sob condições anaerobias dá resultados positivos, encontrando corpusculos que são a causa do turvamento do meio. Com as culturas infectaram monos, reproduzindo o quadro typico da poliomyelite, clinica e anatomopathologicamente.

Leiner e Wiesner pensam que os corpusculos tambem se obtêm com a medulla espinhal normal e põem em duvida as culturas.

Tambem Kolle e Hetsch em seu livro, Landsteiner no tratado de Kolle e Wassermann opinam que este assumpto não está completamente resolvido.

Um outro problema discutido é tambem a cultura da Rickettsia prowazeki que, como já falamos, segundo alguns autores, especialmente Rocha Lima, é a causa da febre petechial.

Kuczynski communicou que poude cultivar nos saccos de collodio no peritoneo de cobaias a Rickettsia prowazeki, mas um trabalho ultimamente apparecido de Otto e Winkler não poude confirmar o que disse Kuczynski. Ultimamente Kuczinski cultivou, *in vitro*, com o methodo de

Carell, Rickettsia prowazeky, mas Neufeld objecta que não se pode fallar do cultivo no sentido geral. Wollbach não conseguiu demonstrar exactamente a cultura do virus da «Rocky mountain spotted fever».

Existem mais de 40 especies de virus filtraveis e invisiveis e somente em 3, na peri-pneumonia, na poliomyelite e na diphteria de gallinhas (Bordet), os resultados das culturas são positivos, em outros duvidosos ou completamente negativos.

Em geral não pode cultivar-se o virus filtravel e a cultura é uma excepção. Esta propriedade se encontra tambem nos protozoarios que geralmente não são cultivaveis e, se se consegue, os cultivos não correspondem ás caracteristicas dos de eschizo, blasto e hyphomycetos que por sua qualidade, morphologia e aspecto são proprios á especie.

Até agora tratamos dos virus pathogenos e se pensou que não existe um virus como parasito ou em forma saprophytica.

Os virus pathogenicos têm uma certa affinidade para tecidos especiaes, como o virus da variola, o molluscum e o epithelioma contagiosos que se localizam na pelle e por isso são chamados *dermotropos*, os da raiva, da poliomyelite e da encephalite lethargica que, por sua localização nos centros nervosos, são chamados *neurotropos* (Lipschütz).

Levaditi applicou estas qualidades para um eschema e classificação destes virus.

Esta affinidade aos tecidos é necessaria conhecer para transmittir experimentalmente o virus aos animaes.

A experiencia nos animaes, pelo methodo applicado desde as experiencias fundamentaes de Pasteur ao estudo destes virus deu resultados excellentes, especialmente para analysar as qualidades pathogenas dos virus.

Conhecemos hoje um quadro experimental produzido pela infecção com o virus de raiva em cães, coelhos, cobaias, pelo da poliomyelite em monos, trachoma em monos e coelhos (Nicolle).

Com os orgãos infectados com Leptospira icterohemorrhagica e icteroides conseguiu-se um quadro nos monos e cobaias muito semelhante á enfermidade natural, e o mesmo com filtrados de orgãos.

Podem produzir-se tambem, experimentalmente, reacções dos tecidos especificos á especie do virus. Já mostramos que certos virus produzem em certos tecidos os corpusculos intra-cellulares que, para o diagnostico da enfermidade, têm hoje uma importancia grande. Mas não somente

microscopica, mas tambem macroscopicamente podem manifestar-se estas lesões como o mostrou Paul ultimamente na variola. Por meio da escarificação na cornea e depois de 36 até 48 horas no bulbo nucleado e submerso na solução alcoolica de sublimado (Schaudinn), se distinguem nodulos completamente brancos no logar da escarificação, em 1 ou 2 minutos e com um fundo cinza transparente. Esta reacção, como o mostrou Paul, é tão especifica como a de Guarnieri e milhares de experiencias na Europa a confirmaram.

Tivemos nós a opportunidade de repetir em Buenos Aires, com Bacigalupo e Pico, as experiencias em casos de variola e conseguimos a reacção tão typica como a descreve Paul.

Um outro phenomeno que se conhece desde as experiencias de Nicolle, Girard e Gaviño é a thermo-reacção nos monos e cobaias, produzida pelo virus da febre petechial. Sobre esta reacção publicamos, na *Rev. del Inst. Bact. de Buenos Aires*, recentemente um trabalho sobre o virus da febre petechial no Chile e na Argentina, mostrando assim a identidade do virus com os da Europa, America do Norte e Africa.

Existem tambem na literatura trabalhos de Thomas, Scott, Macfie e Johnson, demonstrando que o sangue dos enfermos de febre amarella produz nos animaes reacções thermicas. Se esta reacção é tão typica como a produzida com o virus da febre petechial, não podemos affirmar, mas parece, segundo as experiencias de Noguchi e os quadros thermicos, que a temperatura se eleva até 48° e dura 3 e 4 dias para baixar.

Alem destas reacções especificas se encontram lesões histologicas que geralmente não têm a especificidade de diagnostico, mas são pathognomonicas para a enfermidade. As lesões que descreveu E. Fränckel nos vasos da pelle na febre petechial e que se encontram tambem no cerebro e nos orgãos, consistem em uma degeneração e necrose da intima e são, segundo os autores, especificas. Estas lesões demonstram que a febre petechial é uma enfermidade especialmente dos vasos. Lesões iguaes descreveu Wolbach na America do Norte em uma enfermidade semelhante, chamada «Rocky mountain spotted fever». As infiltrações perivasculares, que se encontram na pelle e no cerebro não têm a mesma especificidade, por encontrar-se em enfermidades como na raiva, poliomyelite, encephalite lethargica, enfermidade do somno, encephalite epizootica de cavallos, etc.

O interessante é que agentes completamente differentes como bacterias, protozoarios e virus filtraveis, podem produzir lesões iguaes.

Tudo isto demonstra que o diagnostico etiologico em geral não pode basear-se nem na clinica, nem na anatomia pathologica e somente se pode, com exactidão, demonstrar pelos microorganismos.

Com isso descrevemos, em largos traços, as generalidades de nossos conhecimentos sobre a natureza dos virus filtraveis e invisiveis.

O mais importante de tudo é que as qualidades invisiveis e filtraveis se encontram tambem nos microbios cuja natureza como protozoarios não está mais em discussão.

E para terminar este capitulo, quero mencionar que em certas enfermidades cujo agente se considerava virus invisivel e filtravel, hoje se conhecem já as formas visiveis, como as espirochetas; e o interessante é que a transmissão se produz por insectos, como por exemplo na febre recurrente, febre amarella, o trypanosoma lewisi. Como esta transmissão pelos insectos se produz depois de um certo estado de incubação, pensou-se então, antes da descoberta das espirochetas, que o virus invisivel pertencesse aos protozoarios, como pensou Schaudinn. Hoje, pelos novos factos comprehendemos melhor o estado de incubaçao nos transmissores. Seria naturalmente importante tambem, para conhecer completamente o cyclo evolutivo, fazer experiencias de filtração com transmissores infectados, para conhecer a forma em que se encontra o microbio nos insectos.

Depois destas generalidades, permittam-me falar, em quatro palavras, de alguns detalhes das enfermidades cuja etiologia foi esclarecida nos ultimos tempos.

Como já vimos, a etiologia da febre petechial está hoje em discussão, tratando-se de averiguar se a Rickettsia prowazeki ou o bacillo proteus exis são os agentes. Em favor da relação etiologica do bacillo proteus, fala a reacção de Weil Felix. Esta reacção se encontra com constancia nos enfermos e é mais especifica, pode dizer-se, que a reacção de Gruber Widal e da reacção de Wassermann. Tivemos occasião de estudal-a no Chile e na Argentina, encontrando a mesma especificidade como os outros autores. Para a epidemiologia tem esta reacção, por falta de um outro diagnostico pratico, um alto valor para reconhecer os primeiros casos.

A experiencia de Weil, que mostrou que o sangue dos coelhos injectados com o cerebro das cobaias infectadas pelos virus da febre petechial tem a mesma propiedade que o sangue de enfermos, foi explicada tam-

bem pelos autores como uma identidade dos antigenos do proteus exis e do virus no homem.

As ultimas experiencias não foram confirmadas completamente nem por Doerr, nem por Otto, nem por nós.

Certo é que o bacillo proteus se encontra raras vezes no sangue dos enfermos. Para poder esclarecer estas differenças, Bail emitte a hypothese de uma forma granular do virus no homem. Por outro lado, os autores, como Rocha Lima, baseando-se nas experiencias em piolhos, julgam a Rickettsia prowazeki como a causadora. Localizações intra-cellulares da Rickettsia prowazeki nos piolhos, como o demonstrou Rocha Lima, e no dermatocentro, como o demonstrou Wolbach, não se encontram nos insectos sãos, nem nos infectados por outras enfermidades.

Uma transformação completa apresentam agora nossos conhecimentos sobre as espirochetas pathogenicas na febre recurrente, na enfermidade de Weil e na febre amarella. Especialmente para nós, é de summa importancia a descoberta de Noguchi, que mostrou que não só directamente e por cultura, mas tambem pela transmissão aos animaes, especialmente ás cobaias, se consegue uma Leptospira chamada por elle icteroides que tem uma grande semelhança com a Leptospira icterohemorrhagica. O quadro reproduzido nos animaes tambem tem muita semelhança com a infecção reproduzida por Leptospira icterohemorrhagica, mas segundo Noguchi, os symptomas e lesões são semelhantes aos da febre amarella. A documentação que apresenta Noguchi para differenciar estas duas entidades morbidas são os phenomenos immunologicos.

Contra a opinião de Noguchi se oppõem autores, Guiteras em Havana, e Sampietro em Roma, que citam certos dados das experiencias de Noguchi, que não podem relacionar-se com nossas experiencias anteriores. Como estes autores se baseiam somente em objecções sem terem experiencias proprias, seria de summa importancia repetirem-se no Brasil, em uma forma completa estas experiencias, para deixal-as fora de todas as duvidas. As experiencias de Borges Vieira, na Bahia, são negativas, mas existe a possibilidade disso ser devido ao declinio da epidemia e de não haver casos. A solução deste problema tem tambem uma importancia epidemiologica, se é certo que a vaccinação dá resultados e o sôro pode empregar-se como meio curativo.

Uma outra enfermidade que tambem deu logar a muitas discussões ultimamente é a encephalite lethargica. Esta enfermidade, scientificamen-

te descripta pela primeira vez por Economo, em Viena, como demonstraram autores norte-americanos, Loewe, Hirschfeld e Strauss, é causada por um virus filtravel e esses autores produziram, em monos e coelhos, lesões e symptomas semelhantes aos da enfermidade natural.

Estas experiencias foram repetidas por Levaditi e Harvier, por Doerr e Vöchting e confirmadas por Pico em Buenos Aires. Doerr mostrou que a infecção pode produzir-se tambem pela escarificação da cornea do coelho e que apparece uma enfermidade generalizada, com a localização do virus no cerebro. Ao mesmo tempo, poude Doerr mostrar que ha certa semelhança na transmissão e no quadro experimental com uma infecção produzida pelo virus de herpes febrilis. Os autores Grüter e Loewenstein, mais tarde descobriram que o herpes febrilis é produzido por um virus filtravel e pode transmittir-se aos coelhos pela infecção corneal. Doerr mostrou que esta infecção não é somente localizada, mas generalizada, e o virus está localizado no cerebro. A semelhança do quadro clinico produzido pelos dous germens e depois a experiencia de immunidade cruzada, faz Doerr pensar em uma identidade dos virus. Uma importancia singular tem tambem o facto, encontrado por Levaditi, Doerr e outros, que a saliva dos individuos com herpes e com encephalite lethargica contem o virus que, pela infecção corneal, produz a enfermidade em coelhos.

Para ser completa nossa exposição, é necessario tocarmos em outras enfermidades, sob o ponto de vista de sua etiologia estudada nos ultimos tempos.

A ultima pandemia de influenza com suas complicações deu logar a pôr-se em dudiva o bacillo de Pfeiffer como agente etiologico e procurar-se outros germens como causadores dessa molestia.

Os autores francezes, Nicolle e Lebailly, declararam, tendo por base as suas experiencias, que existe um agente filtravel como causador da influenza.

Depois appareceram nos Estados Unidos (Nuzum, Pilot, Stangl) e no Brasil (Marques da Cunha, O. de Magalhães Fonseca) trabalhos que confirmaram as idéas de Nicolle. Por outro lado negam, Keegam, Moreschi, Yama Jana, estes resultados como positivos. A maioria dos bacteriologistas encontram o bacillo de Pfeiffer em uma porcentagem elevada não só no escarro como nos orgãos e são partidarios do papel etiologico do bacillo de Pfeiffer. Os trabalhos experimentaes de Pfeiffer e os nouos publi-

cados pelo Instituto de Kitasato e os de Cecil, demonstram perfeitamente a pathogenidade do bacillo de Pfeiffer. Fundando-nos em nossos trabalhos com Fischer e Kantor na Argentina, não vacillamos em considerar tambem o bacillo de Pfeiffer como agente etiologico da influenza, suppondo que as bacterias associadas e talvez um virus filtravel sejam as causas das complicações graves observadas.

Uma enfermidade que na sua etiologia é esclarecida por M. Wollstein é a parotidite epidemica. Os filtrados da saliva dos enfermos são infectuosos e produzem em gatos, na parotida e nos testiculos, lesões semelhantes á enfermidade natural.

Os ultimos trabalhos de Nicolle sobre o trachoma confirmam novamente que um virus filtravel é o agente e que se pode conseguir uma infecção em monos e coelhos.

As experiencias no Perú demonstram que um virus filtravel é o agente da verruga peruviana, que se pode reproduzir especialmente em monos e coelhos, por via cutanea e testicular (Strong).

O papel dos corpusculos chamados Bartonella não está até hoje resolvido, como tão pouco o está a natureza da Grahamella.

Muito provavel é que a transmissão da escarlatina e do sarampo aos monos vá solucionar, no sentido de um virus filtravel e quiçá resolver tambem a etiologia dos tumores, porque os ensaios de Roux sobre a filtrabilidade do virus do sarcoma de gallinhas mostram o caminho por onde deve novamente se começar a experiencia.

Já manifestamos que, embora os ostudos sobre os virus filtraveis e invisiveis estejam em plena evolução, podemos desde logo affirmar terem uma grande importancia para a microbiologia e especialmente para a protozoologia.

E' possivel que destas experiencias sahirá um systema de classificação analogo aos das plantas e dos animaes, baseando-se em estados evolutivos. Talvez a descoberta de d'Herelle sobre os Bacteriophagos dará um novo impulso a estes estudos. Não pensamos hoje entrar na discussão da importancia que tem o facto dos estados invisiveis nas enfermidades produzidas pelos protozoarios. Mencionamos somente que podem existir portadores, sãos e convalescentes nos homens e nos animaes, nas enfermidades conhecidas em sua forma visivel pelos protozoarios em que se encontram estados invisiveis, julgando-os assim inoffensivos para a propagação da enfermidade.

Mas, não somente para a medicina, tudo isso faz uma revolução em nossos conhecimentos actuaes; tambem pode ter consequencias para a biologia se se generalizam estas idéas. Existe ja mais de uma hypothese neste sentido. O anatomista Martin Heidenhain soppunha que no organismo a cellula não é a entidade menor, mas que existem corpusculos elementares vivos com sua vida especial, chamadas substancias inter-cellulares, mas tambem nas mesmas cellulas suppunha o autor a existencia de corpusculos vivos, ultra-microscopicos, da materia organica viva, na evolução phylogenetica se evolucionaram os chromiolas, centriolas, myoneurofibrillas até as proprias cellulas. Como o virus filtravel provavelmente tem a forma mais simplesmente organizada, suppõe Heidenhain uma forma igual como materia elementar na evolução dos organismos mais altos.

Quiçá no futuro se demonstrará que na evolução da materia organica a cellula não é a forma mais simples, mas sim os corpusculos elementares e assim a hypothese de Heidenhain, de Altmann, modificará a celebre phrase de Virchow: *omnis cellula e cellula*, que será substituida pela: *omne granulum e granulo.*

PRODUCCIÓN DE FERMENTOS OXIDANTES

POR

O. FERNÁNDEZ Y T. GARMÉNDIA

Considéranse los actos químicos de la vida de las bacterias como consecuencia de la actividad de los fermentos que elaboran, observándose cierta especificidad en lo relacionado con su función, por cuanto cada fermento realiza un solo fenómeno; resultando en definitiva la vida como una serie de acciones enzímicas solidarias, unas veces concomitantes y otras sucesivas.

Los fermentos no son generados constantemente por los microorganismos, puesto que en ciertos medios nutritivos en que pueden vivir no producen fermentos, y a voluntad puede conseguirse la formación del enzima con sólo agregar al microbio determinadas substancias de composición química diferente. M. Jacoby [1] ha demostrado en experiencias minuciosas que el *bacillus proteus* vive en el líquido de Uschinski sin producir ureasa; pero agregando a los componentes del medio nutritivo l-leucina de la ovoalbúmina, no leucina sintética, la producción de ureasa es inmediata. De hecho tan curioso deduce el citado investigador, que la l-leucina es parte integrante de la molécula del fermento ureolítico, que no puede ser reemplazada por otros aminoácidos de composición semejante, como la glicocola, la alanina o la tirosina.

El enzima aludido se desarrolla también con hidratos de carbono de determinada configuración molecular, porque la d-glucosa, la d-galactosa y la d-arabinosa contribuyen a formarle, y en cambio, la mamnosa y la ramnosa no intervienen para nada en la formación de la ureasa, de suerte que la síntesis de este enzima depende de los compuestos alcohólicos que tengan hidrógeno y oxhidrilo en ciertas posiciones que el microbio selecciona, como la bifenilmetano-bimetilbihidracina de Braun se une a los azúcares que poseen oxhidrilo en determinada posición.

[1] *Biochemische Zeitschrift*, tomo 81, III Mit., pág. 332.

Es, por tanto, la producción de ureasa resultante de la composición química del medio en que se haya puesto al microbio. ¿El problema podrá plantearse en los mismos términos para los demás enzimas? Jacoby estudió la influencia de la leucina en las fermentaciones provocadas por el *b. coli*, notando que este aminoácido, no sólo no provoca la formación de los fermentos que intervienen en el desdoblamiento de los azúcares, sino que suprime la fermentación que el microbio induce corrientemente, aun cuando de fenómeno tan interesante deduzca que el fermento desdoblante ha de estar constituído a base de cadenas separadas del tronco albuminoideo, puesto que éstas parecen indispensables para que las células realicen las síntesis de sus fermentos.

La producción de fermentos en los medios de cultivo hállase ligada, indudablemente, a la composición del medio y también a la aptitud del microbio para desenvolverse en él. Actualmente, con el fin de estudiar las relaciones de composición de medios y de microbios se emplean los llamados sintéticos, confeccionados con materias minerales, cloruro y fosfato alcalinos, un hidrato de carbono como manantial de energía, que suministra la precisa para que se efectúen las reacciones endotérmicas necesarias a la vida y una substancia nitrogenada indispensable a la formación de la albuminoidea propia del cuerpo celular. Trascendencia enorme tendrá para la bacteriología, y más aún para la inmunología, este nuevo método de trabajo con las bacterias, porque así se podrán aislar fermentos, toxinas, etc., en estado de pureza superior al actual.

En nuestro caso particular, el del estudio de la formación de los fermentos oxidantes, hemos tenido presentes las relaciones apuntadas, y por eso se ha elegido el *b. coli* como tipo de microorganismos facultativamente anaerobios, que descompone los hidratos de carbono, según la cantidad de oxígeno de que puede disponer. Los fermentos oxidantes más fácilmente revelables son la peroxidasa, caracterizable con la tintura de guayaco y el agua oxigenada; y la catalasa, evidenciada por el volumen de oxígeno desprendido del medio nutritivo añadido de agua oxigenada.

No es el *coli* un microbio caracterizado como oxidante, porque de las descomposiciones que efectúa sobre los azúcares resulta gran cantidad de hidrógeno; pero Brandt [1] afirma que es oxidante, aunque en pequeño grado, porque en el cuerpo del bacilo existen unas granulaciones de na-

[1] *Centralblatt für Bakteriologie Orig.*, tomo 72, pág. 1, 1914.

turaleza lipoidea portadoras de un enzima capaces de fijar oxígeno, granulaciones que reveló por la producción lenta de azul de indofenol con el α-naftol y la bimetil-para-fenileno-biamina, y por el azul de metileno descolorado por la rongalita. Parecía un apoyo a la cualidad oxidante del germen el desprendimiento de anhídrido carbónico en las fermentaciones de uni y de bisacáridos, hecho, en parte, bien explicado por el desdoblamiento del ácido láctico, producido en la primera fase de la escisión sin necesidad de intervenir el oxígeno.

Cultivo en caldo (a, *aerobiosis*).

Es desconocido el influjo de la peptona en el desarrollo de las bacterias, y, sin embargo, se sabe que con aminoácido aisladamente y en mezcla poco se consigue. Braun y Cahn-Bronner [1] han hecho vivir anaerobiamente el bacilo paratífico, en su medio lactato-amónico adicionado de ereptona o de peptona Chapoteaut, y en cambio, no lograron crecimiento en anaerobiosis con distintos aminoácidos. El *b. coli* vive sólo con ciertos aminoácidos en líquidos salinos con alanina y ácidos aspártico y glutámico, y no con glicocola, leucina y tirosina. Como la multiplicación de los gérmenes origina cambios químicos motivados por los enzimas segregados por las bacterias, hemos tratado de buscar las substancias que pueden adicionarse al caldo para que el *b. coli communis* elabore fermentos oxidantes.

Asociando la materia productora de energía, un azúcar, al aminoácido, se llega al resultado siguiente: con *alanina* y caldos glucosado, lactosado y maltosado al 2 por 100 no se logra tener ni peroxidasas ni catalasas. Quizá el bacilo utiliza para la primera fase de la transformación del hidrato de carbono enzimas hidrolíticos y los ácidos formados en esa acción inicial dificulten la entrada en el proceso fermentativo de los enzimas oxidantes. En razón de este posible obstáculo, agregamos al caldo creta, para que neutralizase el ácido láctico a medida que se fuese produciendo. Con el aditamento de la creta se logró tener con glucosa un cultivo que a los nueve días descompone abundantemente el agua oxigenada, pero que no acusa la existencia de peroxidasas: 10 c. c. del cultivo, puestos en

[1] *Centralblatt für Bakteriologie Orig.*, tomo 86, pág. 380.

aparato adecuado, con agua oxigenada, desprenden hasta 50 c. c. de oxígeno.

Con *galactosa* no se han llegado a ver peroxidasas, y sólo muy débil cantidad de catalasa que apenas varió durante cinco días, 3, 5, y 4 c. c. de oxígeno; alguna vez ha dado 40 c. c. de oxígeno. También con este azúcar se desarrolló el bacilo, sorprendiendo mucho que la producción de aldehido acético es indiscutiblemente superior a la que dan otros azúcares. Al quinto día el líquido no reducía el Fheling por haber desaparecido la galactosa.

Con *manita* se ha conseguido, gracias al empleo de la creta, alguna catalasa, 40 c. c. de oxígeno con 10 de caldo, y un comienzo de producción de peroxidasas; de ordinario se desprenden 13-14 c. c.; al nivel de la creta se forma con la tintura de guayaco y el bióxido de hidrógeno un anillo azul. El microbio se desarrolló espléndidamente, y por eso la reacción del indol se manifestó muy clara.

Con *dulcita* el crecimiento es brillante; mas a pesar de la fermentación notada en los tubos, no se encuentran peroxidasas y sí, en cambio, catalasas abundantes, llegando el sexto día a dar 52 c. c. de oxígeno con el bióxido de hidrógeno. Con dietilamina y nitroprusiato sódico apenas se percibe aldehido.

La *glicerina* es un alcohol más adecuado a la producción de peroxidasas que la dulcita y que la manita; en el segundo, tercero y cuarto día posteriores a la siembra se ha percibido la existencia de peroxidasas, observándose una considerable baja en la catalasa, 5, 7 y 8 c. c. de oxígeno. Al quinto día desaparece la peroxidasa, subiendo la calatasa a 16 c. c. de oxígeno.

La *esparraguina* es el aminoácido preferible para provocar la formación de peroxidasas en el medio de cultivo de *b. coli* asociado a la mayor parte de los azúcares antes anumerados. Con glucosa, lactosa, maltosa y manita aparece la peroxidasa, a veces con gran brillantez; con la lactosa, levulosa, dulcita y glicerina, la reacción del guayaco con agua oxigenada es débil y falta en algunos tubos, y con sacarosa siempre es negativa.

La glucosa, la levulosa, la manita y la dulcita se prestan bien a la génesis de la catalasa, especialmente la segunda, menos la lactosa, maltosa, galactosa y glicerina; la sacarosa está en medio de estos dos grupos, produciendo de 25 a 29 c. c. de oxígeno. De suerte que la sacarosa es el único

de los azúcares y polioles expuestos que no contribuyen con la esparraguina a formar peroxidasas.

Glicocola.—En caldos glucosado, sacarosado y lactosado no se revelan peroxidasas; con galactosa, levulosa, dulcita y glicerina sólo en un tubo de entre seis se ha puesto de relieve la peroxidasa; con manita aparece de continuo, y con menos intensidad con la maltosa.

Con glucosa, levulosa y dulcita se forma bien catalasa; con los demás compuestos ternarios, mediocremente, y con maltosa y lactosa no hay descomposición del agua oxigenada. Es de notar que los azúcares reductores son consumidos por el bacilo en su totalidad, y que de la sacarosa queda una buena parte sin transformar, pues la reacción Seliwanoff se mostró brillante. Sin embargo, no existían en el caldo las monosas resultantes de la hidrolisis de la sacarosa.

Leucina.—Hase utilizado casi siempre la l-leucina, y cuando faltó, fué substituída por la racémica. Con levulosa, maltosa y manita da peroxidasas; con lactosa y glucosa, el color azul es muy pálido, y no se ofrece en todos los tubos. La catalasa se ha manifestado en cantidad variable, siempre pequeña, a excepción de la levulosa, que parece inhibir la producción de este fermento; la cifra máxima, 18 c. c., se alcanza con sacarosa.

Tirosina (al 0,125 por 100).—En caldos con glucosa, levulosa, lactosa y manita prodúcense peroxidasas, pero en muy corto grado; con galactosa, sacarosa, maltosa, dulcita y glicerina no se hizo ostensible la reacción del guayaco.

Catalasas se forman en pequeña escala, exceptuando la glucosa, la levulosa y la dulcita, que contribuyen poderosamente a la producción del enzima descomponente del agua oxigenada; en particular, la levulosa, que motiva el desprendimiento de 77 c. c. de oxígeno.

Lactato amónico.—Reúnese en esta sal la condición de ser manantial energético y productor de nitrógeno; dispone en este caso el bacilo de dos substancias que pueden suministrar energía. A pesar de esta coincidencia, sólo con maltosa produce el *coli* en este medio peroxidasa, también mediocremente catalasa, contando con el hecho de que con levulosa la existencia de este último fermento es considerable, 70 c. c., y con la dulcita, que queda en la mitad. Consume el bacilo los azúcares reductores, produciendo aldehido, y deja parte de la sacarosa intransformada.

Resulta en definitiva que el máximum de producción de catalasas se

consigue con levulosa y con cualquiera de los aminoácidos indicados, excepto con leucina.

Mezcla de aminoácidos.—Cómo las bacterias elaboran fermentos proteolíticos que llevan a cabo la escisión de las peptonas, y aun cuando hasta ahora han fracasado los ensayos para realizar la síntesis de los péptidos correspondientes a expensas de los aminoácidos, se nos ocurrió la idea de asociar a los caldos con hidratos de carbono una mezcla de aminoácidos, por si en el imaginario péptido radicase la cualidad de enzima oxidante. Primero se ensayó con tres: alanina, leucina y tirosina, y después con dos, adicionando al caldo lactosa, sacarosa y manita separadamente, y poniendo siempre creta. A los tres días inmediatos a la siembra dan la reacción del guayaco con agua oxigenada todos los tubos, haciendo notar el color azul intensísimo en los de manita hasta el noveno día. La catalasa en los caldos sacarosado y lactosado está representada por 26 y 13 c. c. de oxígeno.

Con mezcla de tirosina y alanina aparece peroxidasa en débil proporción con lactosa y manita; pero con sacarosa, al cuarto día el color producido con el guayaco y el agua oxigenada es muy intenso. La formación de catalasas, escasísima, salvo con sacarosa, que motiva el desprendimiento de 23 c. c. de oxígeno. En los ensayos de peroxidasa en estas mezclas se insistirá todavía.

Cultivo en caldo (b, *anaerobiosis*).

Conociendo ya los términos en que pueden formarse enzimas oxidantes para la vida del *b. coli*, nos pareció interesante substraer a este microorganismo de la influencia del oxígeno, no tanto por ver la utilización de las substancias que se le ponen para nutrirse, como por observar indirectamente la función de la catalasa. Si este fermento toma oxígeno del aire, no será necesario que las bacterias le formen, puesto que no tendría finalidad su existencia en la vida anaerobia. En efecto, le forman en poca escala; pero es más interesante que no produzcan peroxidasas.

Hemos procedido con caldo y creta y los azúcares, polioles y aminoácidos ya indicados.

Alanina.—Ni con glucosa ni con galactosa, lactosa, sacarosa, dulcita y glicerina da peroxidasas. Con levulosa, maltosa y manita la hay en algunos tubos.

Con los azúcares no ha pasado de desprender 3 centímetros de oxígeno, y con glicerina se ha elevado la cifra hasta 20.

Esparraguina.—La peroxidasa se observa con levulosa, y alguna vez con maltosa y con manita. La catalasa apenas se evidencia en la serie de azúcares; con sacarosa se obtienen 14 c. c. de oxígeno, 9 con manita y 8 con glicerina.

Glicocola.—No se pone de manifiesto la peroxidasa con ningún compuesto hidrocarbonado, y la catalasa se forma en mínima proporción, exceptuando la manita y la glicerina que parecen más convenientes a la génesis de catalasa, pues con estos alcoholes se desprenden del agua oxigenada 12-16 c. c. de oxígeno.

Leucina.—Sólo se notan claramente peroxidasas con manita, y las catalasas son casi inapreciables, pues en el caso más excepcional se desprenden hasta 6 c. c. de oxígeno.

Tirosina.—Se manifiesta positiva la reacción de peroxidasas en algún tubo de glucosa y de levulosa y constantemente en los de manita. La catalasa casi siempre es negativa, pues a esto equivale un desprendimiento de oxígeno de 2-3 c. c., salvo con glicerina, en que llega a 7,5. Hay casos totalmente negativos, y son aquellos en que el crecimiento es precario: los de glucosa y galactosa.

Lactato amónico.—Aparece como indiscutible peroxidasa en los tubos de levulosa y de manita. No hay producción clara de catalasa con ningún compuesto ternario.

Es de notar que la glucosa, la levulosa, la lactosa y la maltosa han sido transformadas casi en su totalidad, y que la transformación no es sino parcial en los demás azúcares y en los alcoholes. La existencia de etanal se ha demostrado continuamente.

Cultivo en med os sintéticos (a, *aerobiosis*).

Para obtener fermentos acudíase a caldos de composición química compleja y, por lo tanto, ignorada, de lo cual resultaba que el fermento, la toxina, etc., producidos se obtenían mezclados con materias del medio nutritivo, precipitables con los mismos precipitantes que aquéllos, por ser de constitución análoga. Demostrado ya que las bacterias son capaces de vivir en medios de composición química sencilla y de formar

con ellos sus propios constituyentes, hase generalizado en la técnica bacteriológica el empleo del líquido de Uschinski integrado por componentes minerales y orgánicos nada complejos. Este medio y el de Maassen fueron empleados por Jacoby para sus estudios acerca de la exaltación ureolítica del *b. proteus*. En los nuestros se utilizó un medio más sencillo que el de Uschinski, al que Braun y Cahn-Bronner dan la importancia que tiene para el cultivo del *b. coli*, constituído por 0,5 g. de cloruro sódico, 0,2 de fosfato monopotásico y 100 g. de agua, agregando luego 0,5 de aminoácido y 2 de hidrato de carbono en ensayos posteriores.

En primer término se hicieron experiencias sólo con aminoácido, es decir, sin manantial de energía adecuado para el desarrollo del microbio, y además sin neutralizar el líquido. Forzosamente el crecimiento había de ser precario, y con algún aminoácido no se logró aquél, y sin embargo, con alanina y esparraguina hubo evidente producción de fermentos oxidantes. Al final de cada serie se ha hecho siempre un cultivo con lactato amónico. Después del tercer día de siembra aparece la peroxidasa, bien con alanina y lactato amónico, peor con esparraguina. La catalasa, que se reveló a los tres días, continuó en iguales proporciones hasta el 18, produciendo 13 c. c. de oxígeno.

La glicocola y la tirosina no sirven, sin duda, para el desarrollo del *coli*, observación ya hecha por Braun y Cahn-Bronner, y, por consiguiente, no hubo que pensar en enzimas oxidantes.

Visto el resultado a que condujo la falta de hidrato de carbono, se le agregó al líquido la proporción de 2 por 100; no fué, a pesar de él, considerable el crecimiento con los aminoácidos y glucosa, levulosa, sacarosa, lactosa y manita; pero sí lo bastante para producir pequeña cantidad de catalasa, 10 c. c., nunca peroxidasa. A la acidez fué preciso atribuir la mediocridad del desarrollo, pues los cultivos tenían $P_H = 4,5$, concentración en hidrógeno más que suficiente para invalidar la peroxidasa. Seguimos sin neutralizar previamente, limitándonos a poner creta en el fondo del tubo y teniendo el cuidado de agitar de tiempo en tiempo para neutralizar los ácidos generados en el proceso fermentativo de los azúcares y de los aminoácidos. Al medio se le agregó después creta y fué llevado a un $P_H = 8$. En general, el desarrollo de la bacteria fué bueno; pero no se llegó a la formación de peroxidasas más que en algunos casos, que por ser excepcionales tienen relativo valor. La de catalasas se expone en los cuadros siguientes:

Alanina.—En las cifras obtenidas con este aminoácido destaca la correspondiente a la levulosa, de modo que puede decirse que la asociación de levulosa y alanina es la más adecuada para producir catalasas.

Alanina	Catalasas	Crecimiento
Glucosa	19 c. c.	Bueno.
Galactosa	2,5 »	Idem.
Levulosa	85 »	Idem.
Lactosa	17,5 »	Idem.
Maltosa	15,5 »	Idem.
Sacarosa	5 »	Escaso.
Manita	13 »	Idem.
Glicerina	3,5 »	Idem.

Esparraguina.—Con esparraguina el crecimiento es siempre más espléndido, quizá porque es una fuente de nitrógeno más abundante, pues los cultivos tienen siempre amoníaco, como lo prueba la brillante reacción con el Nessler, gracias a la facilidad con que el grupo amídico se hidrata. Aparecen peroxidasas en la mezcla con la lactosa y en tres de entre cinco tubos que contienen manita.

Esparraguina	Catalasas c. c. O	Esparraguina	Catalasas c. c. O
Glucosa	11	Maltosa	36
Galactosa	8	Sacarosa	10
Levulosa	95	Manita	27
Lactosa	16	Glicerina	3

Del propio modo que en el caso de la alanina sorprende la cifra de oxígeno producida por su mezcla con levulosa, sorprende también la asociación esparraguina con levulosa, como si el grupo acetónico C O contribuyese de manera más acentuada que los otros grupos funcionales a la formación de catalasas con el *coli*.

Glicocola.—No se presta el ácido aminoacético como los anteriores al desenvolvimiento del *coli*; siempre ha parecido más pobre y nunca productor de peroxidasas.

Glicocola	Catalasas c. c. O	Glicocola	Catalasas c. c. O
Glucosa	22,5	Maltosa	24
Galactosa	3	Sacarosa	16
Levulosa	55	Manita	8
Lactosa	18,5	Glicerina	0

Sigue manifestándose la levulosa como en los casos de la alanina y de la esparraguina el manantial térmico más a propósito para la elaboración de la catalasa por el *b. coli.*

Leucina.—De manera constantemente negativa se conduce la leucina, en la que tantas esperanzas pusimos para lograr que el *b. coli* sintetizase sus fermentos oxidantes. Ninguno se ha formado, ni alternando la leucina levógira con la racémica, a pesar de que con algunos azúcares el crecimiento, sin ser espléndido, no es pequeño. Los casos más altos de producción de catalasa (4 c. c. de O) son los correspondientes a la galactosa y la dulcita, cuyas relaciones químicas son bien conocidas. Con sacarosa y maltosa no se ha logrado el menor desprendimiento de oxígeno.

Tirosina.—No es la paraoxifenilalanina el aminoácido más idóneo para el crecimiento del *b. coli.* Braun y Cahn-Bronner [1] expresan la extrañeza que causa observar este microbio que vive perfectamente sobre alanina y no le es posible desarrollarse en medios que contengan aminoácidos en cuya cadena lateral existe la alanina, como son la tirosina y el triptófano.

Tirosina	Catalasas c. c. O	Crecimiento
Glucosa	12,5	Escaso.
Galactosa	0	Nulo.
Levulosa	50	Bueno.
Lactosa	18	Escaso.
Maltosa	16	Idem.
Sacarosa	0	Nulo.
Manita	0	Idem.
Glicerina	0	Idem.

Continúa siendo, como con los precedentes aminoácidos, la levulosa el azúcar que mejor se presta a la formación catalásica. La tirosina ha sido utilizada por la bacteria, porque en el cultivo, el reactivo de Nessler acusa bien el amoníaco, a pesar de la pequeña cantidad del aminoácido (0,125 por 100), y el álcali volátil no puede tener otra procedencia que la reacción de Strecker en la cadena lateral de la tirosina [2].

Lactato amónico.—La doble alimentación del *b. coli* por la cadena alcohólica le asegura un desenvolvimiento fácil, pero no le lleva a formar

[1] *Loc. cit.*, pág. 196.

[2] O. Fernández y T. Garméndia: *Arch. del Instituto Nac. de Higiene*, 1922, página 42.

continuamente peroxidasa. Con galactosa en dos tubos de entre cinco; con manita, también en dos tubos de entre cinco, y con lactato amónico en tres, genera peroxidasa. La catalasa se forma desigualmente con los azúcares y polioles, pero sin guardar entre éstos ninguna relación en cuanto a la constitución química.

Lactato amónico	Catalasa c. c. O	Lactato amónico	Catalasa c. c. O
Glucosa	14	Maltosa	36
Lactosa	2	Sacarosa	0
Levulosa	55	Manita	18
Lactosa	15	Glicerina	2

La levulosa condúcese en este caso como con los demás aminoácidos; en el actual, la concentración del hidrógeno es 7,8, cifra idéntica a la alcanzada con la esparraguina.

Resulta, en definitiva, que de todas las asociaciones de compuesto nitrogenado y de azúcar o de poliol, las más activas son las que contienen levulosa.

Cultivo en medios sintéticos (b, *anaerobiosis*).

Parecía natural que en los casos anteriores en que el crecimiento fué precario, ahora no existiese posibilidad de desarrollo de la bacteria, y, sin embargo, el *b. coli* se desenvuelve con varios azúcares y aminoácidos, como si el oxígeno no fuese indispensable al desarrollo del cuerpo celular. Braun y Cahn-Bronner no han conseguido hacer vivir al *b. coli* anaerobiamente en su medio lactato-amónico, ni con aminoácidos ni con substancias minerales, sulfato magnésico y cloruro cálcico, estos últimos coadyuvantes el crecimiento en presencia de oxígeno. No necesita en absoluto del microbio, ni de peroxidasas, ni de catalasas para realizar transformaciones químicas que en contacto del aire puede efectuar. En algunos casos, y esto sin constancia, y dependientes más del aminoácido que del azúcar, se han formado peroxidasas y ha llegado el *coli* hasta a consumir todo el hidrato de carbono existente, motivando acidez y gran cantidad de aldehido, acusado brillante y rápidamente con la reacción de Rimini (nitroprusiato sódico y dietilamina). Con P_H inicial de 8,3 ha alcanzado 6,2 con la generalidad de los azúcares y 4,5 con levulosa y tirosina. La galactosa y glicerina son las menos útiles para facilitar el creci-

miento de la bacteria en cuestión, y aun así, la existencia de aldehido es considerable, mayor que con otros compuestos ternarios que sirvieron para el ensayo.

De los trabajos de Grey y de Young [1] acerca de la influencia del oxígeno en la fermentación ocasionada por el *b. coli*, se deduce una consecuencia que dificulta considerablemente el modo de interpretar la función de la catalasa en estos procesos. En medio anaerobio produce el *b. coli*, en las condiciones expuestas por los experimentadores citados, más anhídrido carbónico, más hidrógeno y más ácido fórmico que haciendo llegar al cultivo oxígeno; y calculando las cantidades de carbono, hidrógeno y oxígeno, en los productos de desdoblamiento hay mayor cantidad de este último en anaerobiosis que en aerobiosis, de cuyo hecho deducen los autores que la diferencia en oxígeno ha de proceder del agua.

Con alanina y los compuestos ternarios utilizados en ensayos precedentes no hay producción de ningún fermento oxidante.

Con esparraguina ocurre lo propio, excluyendo la glucosa y la galactosa, que en tres tubos entre cinco contienen peroxidasa.

Con glicocola, faltan en absoluto los enzimas oxidantes y el crecimiento es escaso.

Con leucina, en ningún tubo hay peroxidasa, y sólo en los de maltosa existe catalasa perceptible.

Con tirosina, no hay aparición de peroxidasas ni de catalasas y el desarrollo del germen es casi imperceptible.

Con lactato amónico, únicamente en los tubos de glucosa y galactosa se evidencian peroxidasas, faltando en todos la catalasa.

Utilización de los aminoácidos.

Al desarrollarse un microorganismo en un medio de cultivo, lo altera a consecuencia de las transformaciones que hace sufrir a los distintos componentes; en general, los albuminoides sencillos son hidrolizados, separándose los aminoácidos, que experimentan variadas descomposiciones, una de las cuales fué advertida por Strecker, y en su virtud el aminoácido pierde amoníaco, que el germen utiliza para transformaciones poste-

[1] *Proceedings of the Royal Society B.*, vol. 92, pág. 135.

riores. El *b. coli*, en contacto con varios de los ácidos mencionados, produce amoníaco, y este hecho lo hemos considerado como un indicador de la actividad del microbio en el medio en que se le obligó a vivir. Se ha prescindido del estudio en caldo, porque es bien conocida la producción de amoníaco y de indol por dicho germen, reduciéndonos al de los medios minerales, porque en ellos no hay la complejidad de los constituídos por substancias procedentes de la vida.

En el comienzo de las investigaciones utilizamos para seguir la evolución de los aminoácidos el método de Sörensen, en el que se mide la acidez antes y después de poner formol en el líquido. Algunos números no parecieron demasiado inciertos, pero otros sí, porque después de ser transformado el aminoácido se encontraban mayores cantidades de las puestas, lo cual era evidentemente un error, puesto que se demostró siempre en el cultivo amoníaco, en proporciones diferentes, según el aminoetanoico empleado. Este error podía estar en que el amoníaco producido formase sales, que con el formol dejan en libertad una cantidad proporcional de ácido, que invierte en su neutralización un volumen considerable de sosa n/20, el cual aumenta el valor de la acidez final. Así debe de ser, porque M. Kolthoff [1] ha estudiado un procedimiento para evaluar sales amoniacales, fundándose en el modo de conducirse con el formol y en la determinación consecutiva de la acidez originada.

Por las causas apuntadas, prescindimos de este método de Sörensen, substituyéndole por la evaluación directa del amoníaco, unas veces por colorimetría y otras por acidimetría, prefiriendo la primera cuando no haya azúcares reductores que actúan sobre el reactivo de Nessler liberando mercurio; de suerte que para sacarosa, manita, dulcita y glicerina es camino rapidísimo, pues la acidimetría obliga a desalojar el amoníaco hirviendo con magnesia para recogerlo sobre un ácido medio normal. No se han hecho determinaciones con esparraguina ni con lactato amónico, limitándonos a los cuatro aminoácidos sencillos.

Evidentemente que el dato obtenido no es la realidad, porque no representa el aminoácido destruído por el bacilo, sino sólo el amoníaco procedente de la hidratación y que el germen no ha utilizado aún para construir sus propios albuminoides; claro es que siguiendo la evolución diariamente se encuentran cantidades diversas de amoníaco, indicadoras

[1] *Pharm. Weekblad.*, tomo 58, pág. 1463. *Chem. Abstracts*, tomo 16, pág. 218.

de alteraciones de mayor proporción de aminoácido; pero, aun así, se obtienen datos aproximados que serían exactos si el Sörensen suministrase cifras aceptables.

Véase ahora cómo va la evolución del aminoácido, en medio aerobio, tomando como ejemplo la leucina con glucosa. En el supuesto de que el *coli* no haya utilizado amoníaco para sus síntesis, la cantidad de leucina puesta en 10 centímetros del líquido produce 0,00648 g. de álcali volátil, y la hallada en tres días consecutivos es de 0,0004 g., 0,0003 y 0,0004.

La galactosa ayuda más a la descomposición del aminoácido que la glucosa, pues desde 0,0003 g. pasa al tercer día del primer ensayo a 0,0006; con levulosa se mantienen casi iguales las cifras obtenidas en el comienzo, 0,0005 g.; con maltosa quedan en 0,00035 g.; con sacarosa, en algún tubo no hay amoníaco; con manita pasa de 0,0001 a 0,0003, y con glicerina se mantiene en 0,0001 durante varios días. Es cierto que el crecimiento, en varios de los que ofrecen números bajos, no fué grande.

En medio anaerobio la descomposición del aminoácido es mucho más pequeña. Comparando los datos obtenidos en presencia y en ausencia de oxígeno, se observa que mientras en el cultivo aerobio la cifra de amoníaco producido por la mezcla glucosa-leucina es de 0,0004 g., en anaerobio oscila entre 0,0001 y 0,0002, datos que concuerdan con la mayor actividad desplegada por el microbio frente a los hidratos de carbono en presencia del aire.

El aminoácido más profundamente transformado en anaerobiosis es la alanina, mostrando así absoluta conformidad con lo observado en el desarrollo de los cultivos. Tomando como tipo su asociación con manita, percíbese que queda en el cultivo un peso de amoníaco quince veces superior al producido por el *b. coli*, y que se eleva a 25 en la de manita-leucina.

MANITA

Alanina	Glicocola	Leucina
Amoniaco teórico 0,0095 gramos.	0,0113 g.	0,00648 g.
— hallado 0,0006 —	0,0004 g.	0,00025 g.

UEBER EIN BILDWERK AUS DER URZEIT

von

PROF. DR. P. SCHIEFFERDECKER
BONN

Von allen lebenden Wesen ist der Mensch das einzige, welches bildliche Darstellungen ausführt. Hierfür liegen zwei Gründe vor: die hohe geistige Begabung des Menschen im Vergleiche zu der der übrigen Wesen und der Umstand, dass der Mensch gut ausgebildete Hände besitzt. Hände haben die Affen ebenfalls, wenn auch nicht so gut ausgebildete, immerhin würde man wohl annehmen dürfen, dass sie eine genügende Ausbildung besitzen, um wenigstens eine ganz grobe Skizze zu entwerfen, mit irgend einem Steine, einem Holzsplitter und dergl. oder auch mit einem Finger in Sand, oder Erde oder ähnlichem. Da dergleichen niemals beobachtet worden ist, wird die Hauptursache wohl die fehlende geistige Anlage sein. Nun hat der Mensch sich aus dem Tiere entwickelt, und es lässt sich daher die Frage stellen, seit welcher Zeit ist das menschliche Gehirn soweit entwickelt, dass es den Menschen befähigte, solche bildlichen Darstellungen auszuführen? Der jetzt die Erde bevölkernden Menschenart (Homo sapiens) gingen andere Menschenarten voraus, die voraussichtlich ausgestorben sind, da sie nicht fähig waren, sich zu der Höhe des Homo sapiens zu entwickeln, daher mit ihm nicht konkurrieren konnten: der Eoanthropus von Piltdown, der Heidelbergmensch, Neandertalmensch. Von diesen Menschen ausgeführte bildliche Darstellungen kennen wir nicht. Ob diese Menschen zu solchen nicht fähig waren, kann man nicht wissen. Es ist ja denkbar, dass sie solche ausgeführt haben, dass dieselben aber nicht auf uns gekommen sind.

Vielleicht haben sie rohe Zeichnungen in Sand oder Erde schon entworfen, vielleicht haben sie Holzstücke, die als Werkzeuge oder Waffen dienten, schon irgendwie verziert. Allerdings lebte der Neandertalmensch schon in Höhlen, oder vorsichtiger ausgedrückt, kannte er solche schon als schützende Aufenthalte, denn man findet in Höhlen beerdigte Skelet-

te von ihm. An den Höhlenwänden haben die späteren Menschen gerade ihre Zeichnungen angebracht, der Neandertaler nicht. Immerhin ist es möglich, dass dieser Mensch wohl schon zeichnete, aber noch nicht soweit war, an Höhlenwänden dauerhafte Zeichnungen zu entwerfen. Wir wissen hierüber nichts. Die ältesten bildlichen Darstellungen, welche auf uns gekommen sind, und von denen ich hier eine der interessantesten besprechen will, stammen von Menschen her, welche zu der noch jetzt lebenden Menschenart des Homo sapiens gehören. Sie stammen aus einer Zeit, die wir wohl als «Urzeit» bezeichnen können, die aber im Verhältnisse zu den Zeiten, in denen der Eoanthropus und der Heidelbergmensch gelebt haben, uns doch schon recht nahe liegt. Der Neandertalmensch hat sehr wahrscheinlich bis in diese Zeit hinein existiert, doch liegen die ersten Anfänge seines Auftretens allerdings sehr viel weiter zurück. Das hier zu besprechende Kunstwerk stammt aus der Zeit des oberen Aurignacien, also aus einer Zeit, in der die mit Beginn des Aurignacien in Frankreich auftretenden neuen Menschen wahrscheinlich schon mehrere oder viele tausend Jahre dort gelebt hatten. Das Kunstwerk stammt aus einer Zeit, die hinter dem Anfange unserer Zeitrechnung einige 40 bis 50.000 Jahre oder vielleicht noch weit länger zurückliegt. Ich verlege das Aurignacien in die letzte Zwischeneiszeit. Nach *Steinmann* (1917, S. 79-80 und 96) liegt nach einer ziemlich genauen Mindestschätzung der Beginn der letzten Eiszeit etwa 40.000 Jahre vor unserer Zeitrechnung. Wie lange die letzte Zwischeneiszeit gedauert hat, ist unbekannt. Ebenso weiss man nicht, zu welcher Zeit in der Zwischeneiszeit das Aurignacien begonnen hat, daher die oben angeführten Zahlen. Eine solche Zeit ist für uns schon richtige Urzeit und das Alter der Assyrischen und Aegyptischen Kunst verschwindet dagegen. Sehr interessant ist es nun, dass zu dieser Zeit unvermittelt bildliche Darstellungen auftauchen, welche einen verhältnismässig sehr hohen Grad von Vollkommenheit aufweisen und welche gerade den Menschen darstellen, während die Darstellung dieses in der späteren Kunst fast ganz zurücktritt hinter der der Tiere. Die Fähigkeit zu solchen künstlerischen Darstellungen hat der damals eingewanderte Homo sapiens zweifellos von altersher besessen und in seine neuen Wohnsitze mitgebracht.

Die Fähigkeit, bildliche Darstellungen auszuführen, ist sicher eine angeborene. Durch Erziehung und Ausbildung wird nie ein Mensch zu einem Künstler. Die angeborene Begabung äussert sich gewöhnlich auch

schon verhältnismässig früh, und kann durch eine regelrechte weitere Ausbildung allmählich auf eine Höhe gebracht werden, die der nicht ausgebildete Künstler nicht erreichen würde. Bei hervorragender Begabung wird aber der Betreffende auch ohne eine besondere weitere Ausbildung immerhin Erhebliches leisten können. Der so begabte Mensch erfindet seine Technik und die Regels seiner Kunst selbst neu, auch wenn er keinen Lehrer hat und keine Beispiele seiner Kunst zu sehen bekommt. Allerdings muss es sich dann um eine wirklich hochgradige Begabung handeln. Finden wir doch solche Beispiele auch ganz entsprechend bei anderen Künsten. Der Dichter wird geboren, kein Mensch kann durch «Lernen» ein Dichter werden. Immer wieder taucht auch bei uns plötzlich aus dem Volke ein männlicher oder weiblicher Dichter auf, der sehr hübsche, formgewandte und an Gedanken und Gefühlen reiche Dichtungen erzeugt, ohne dass er durch seine Umgebung in irgend einer Weise hierzu veranlasst und vorgebildet worden ist. Dasselbe gilt von allen anderen Begabungen. Immerhin setzt eine derartige Begabung aber voraus, dass der Volksstamm oder der Menschenstamm, dem der Künstler angehört, überhaupt die Fähigkeit besitzt, sich in solcher Weise zu äussern. Würde das anders sein, so würde es ja nicht ausgeschlossen sein, dass plötzlich ein nach einer solchen Richtung hochbegabter Affe zu finden väre, der irgendwelche Bildwerke herstellte. Das kann man aber nach unseren bisherigen Erfahrungen als ausgeschlossen ansehen.

Man kann sich die Sache wohl so vorstellen, dass an verschiedenen, bestimmten Stellen unseres Gehirnes Organe, Nervenzentren, vorhanden sind, deren Zusammenwirken nötig ist, um eine künstlerische Tätigkeit zu erzeugen. Bei den meisten Menschen sind diese Organe nun in einem Grade entwickelt und in einer Weise miteinander verbunden, dass nur eine mässige oder geringe künstlerische Begabung zustande kommt, in den mannigfachsten individuellen Abstufungen und Abänderungen. Sind nun diese Organe bei einem Menschen, besonders stark angelegt und in besonders günstiger Weise unter einander verbunden, so entsteht ein Künstler: je nach der Art der Organe ein Bildhauer, oder ein Maler, oder ein Dichter usw. So wird der Trieb verständlich, der solchen Menschen innewohnt, schon von Jugend auf sich dieser bestimmten Tätigkeit hinzugeben, und sie, anderen Menschen gegenüber, von vornherein meisterhaft auszuüben. Durch eine für solche Begabung günstige Erziehung

kann die Begabung als solche zwar nicht erhöht werden, wohl aber kann die praktische Betätigung, die Art der Ausübung der Kunst, verbessert, erleichtert und verfeinert werden.

Das Bildwerk, um das es sich hier handelt, stammt, wie ich oben schon angeführt habe, aus dem oberen Aurignacien und zwar aus dem Abri von Laussel, in der Dordogne, in Frankreich, wo es zuerst von dem Franzosen *Lalanne* aufgefunden wurde. In Jahre 1912 ist es dann von ihm in dem 23. Bande der französischen Zeitschrift: «L' Anthropologie», S. 129-149, zusammen mit anderen Bildwerken aus demselben Abri (Schutzdach durch überhängenden Fels gebildet, Halbhöhle) beschrieben und abgebildet worden. Es wurden dort damals ziemlich gleichzeitig mehrere Basreliefs gefunden. Die Darstellungen dieser durch Autotypien in der genannten Zeitschrift sind recht scharf und gut, lassen sich aber nicht wiedergeben. Nach *Lalanne* kann das genannte Abri, das wegen seiner günstigen Lage durch viele Zehntausende von Jahren hindurch immer wieder bewohnt wurde, für das obere Aurignacien als einer der reichsten und am besten charakterisierten Fundorte angesehen werden, etwa so wie Laugerie-Haute für das Solutréen, nimmt doch die Schicht für das obere Aurignacien die ganze Ausdehnung des Abri ein und besitzt dabei eine beträchtliche Dicke. Gerade nach dem Ostende des Abri zu tritt diese Schicht besonders stark hervor und hier sind auch die in Rede stehenden Reliefs gefunden worden. Mit ihnen lagen sehr schöne Feuersteinwerkzeuge zuzammen. Die Fauna ist charakterisiert durch das sehr starke Vorwiegen des Renntieres. Am meisten charakteristisch für diese Zeit ist aber nach *Lalanne* die Entwicklung der Kunst, und zwar von allem der Skulptur. Es wurden hier zwei Reliefs gefunden, welche je eine ältere Frau von sehr stark entwickelten Formen, unbekleidet, darstellen. Die eine dieser Frauen hält ein Horn in der rechten, die andere in ganz entsprechender Stellung in der linken Hand. Es handelt sich wohl jedenfalls um Trinkhörner. Weiter fand sich ein Relief, das eine männliche Figur darstellt. Ich habe dasselbe schon im Jahre 1917 eingehender in einer Mitteilung behandelt, welche in dem Archiv für Anthropologie, Bd. 15, 1917, S. 214-229, erschienen ist. Ich will dieses Bildwerk hier noch einmal besprechen, inden ich gleichzeitig einen Rekonstruktionsversuch desselben vorführe.

In fig. 1 habe ich eine Skizze von diesem Relief gegeben, in die alles das eingezeichnet worden ist, was ich auf demselben erkennen zu können

glaube. Die Skizze stellt also das nach meiner Ansicht verdeutlichte Originalbild dar, so wie es seinerzeit ungefähr ausgesehen haben könnte. Die von *Lalanne* in seiner Arbeit veröffentlichte Autotypie dieses Reliefs, nach der jene Skizze entworfen ist, kann ich, wie schon bemerkt, hier leider nicht wiedergeben, da eine Autotypie sich nicht durch eine neue Autotypie wiedergeben lässt, eine Photographie befindet sich aber nicht in meinem Besitze. Ich muss den Leser daher zu dem Vergleiche auf die «Anthropologie» verweisen.

Wie diese Fig. 1 erkennen lässt, sieht man auf dem Relief eine schlanke Männergestalt, die hier in einzelnen Teilen vollständiger wiedergegeben ist, als man sie auf dem Originale *zunächst* zu erkennen vermag. Auch die rechts neben diesem Manne befindliche kleinere Gestalt ist *zunächst* nicht zu erkennen, ebensowenig die Hand, die vor der Mitte des Leibes dieser zweiten Gestalt liegt, und ebensowenig auch das Bein, das sich vor dem linken Beine der männlichen Figur befindet. Alle diese Dinge sind jedoch meiner Meinung nach auf dem ursprünglichen Relief vorhanden, aber sie treten dort zurzeit so wenig deutlich hervor, dass man sich erst in das Bild hineinsehen und hineindenken muss, um sie aufzufinden. Zunächst sieht man auf dem Originalbilde also nur die schlanke Männergestalt, deren Konturen sehr deutlich hervortreten, mit einem ziemlich undeutlichen Kopfe, einem erhobenen rechten Arme, der aber dicht an der Schulter abgebrochen ist, und einem noch etwas höher erhobenen linken Arme, der in der Ellenbogengegend abgebrochen ist. *Lalanne* hat die männliche Figur, die er von allem, was auf dem Relief zu sehen ist, allein erkannt hatte, als die eines Bogenschützen gedeutet. Von anderer Seite ist, soweit mir bisher bekannt geworden ist, kein Einwand gegen diese Deutung erhoben worden, auch ist, soviel ich weiss, sonst von niemand bisher auf diesem Relief mehr als die Gestalt dieses Mannes gesehen worden. Mir ist nun diese Deutung von *Lalanne* schon so lange, als ich das Bild kenne, sehr unwahrscheinlich gewesen. Meiner Meinung nach kann ein Bogenschütze unmöglich in der Weise stehen, wie dieser Mann es tut. Er würde unweigerlich mit seinem Bogen hintenüber fallen. Weiter müsste man bei einem Bogenschützen die rechte Hand, welche die Sehne spannt, etwa vor der Brust liegend, erkennen. Hier ist von einer solchen Hand aber gar nichts zu sehen, die Brust liegt vollkommen frei. Die ganze Deutung von *Lalanne* beruht ja auch nur darauf, dass es sich um einen stehenden Mann handelt, der beide Arme erhoben hat,

Fig. 1.

und bei dem diese beiden Arme leider abgebrochen sind, sodass man erraten muss, was er mit ihnen tut. *Lalanne* hat sich wohl etwa gesagt: ein Speerwerfer kann der Mann nicht sein, dazu müsste seine Haltung eine andere sein, also nehme ich an, dass er ein Bogenschütze ist, denn eine kriegerische Handlung wird er wohl ausführen und um eine von diesen beiden muss es sich bei den damaligen Verhältnissen wohl gehandelt haben. Dass die Haltung dieses Mannes für einen Speerwerfen nicht passt, darin hat *Lalanne* vollkommen recht, aber für einen Bogenschützen schien sie mir auch nicht zu passen, und so habe ich mir jahrelang immer wieder das Bild angesehen, ohne eine richtige Deutung zu finden, bis ich in Zusammenarbeit mit einigen kunstverständigen und zeichengewandten Herren und Damen, namentlich zusammen mit einer jungen Dame, welche die beistehende Skizze ausgeführt hat, auf die richtigen Spuren für die Deutung dieses Bildes kam. Wie es meist dar Fall ist, gelang, nach der Auffindung der ersten Spuren, die weitere Deutung des Bildes verhältnismässig rasch, immerhin aber haben wir doch Monate gebraucht, um alle die Details in der Weise herauszufinden wie sie auf dieser Skizze dargestellt worden sind.

Das Relief ist, nach *Lalanne*, ausgeführt auf einem Kalksteinblocke von 47 cm Länge, 25 cm grösster Breite und 13 cm grösster Dicke. Der Block war zerbrochen, aber die Stücke lagen zusammen und konnten zusammengesetzt werden. Der obere Teil des Kopfes, der untere Teil der Beine und der grösste Teil der Arme sind nach *Lalanne* abgebrochen. Glücklicherweise trifft diese Angabe für den Kopf nicht zu. Derselbe ist wohl beschädigt, aber in seinen Hauptteilen noch erkennbar. Die Figur selbst misst nach *Lalanne* in ihrer grössten Länge 40 cm. Wenn *Lalanne* sagt, der Kopf sei im Profile dargestellt worden, so ist das nach meiner Meinug ein Irrtum, man sieht den Kopf fast von vorne, er ist nur ein wenig nach links gedreht. Von weiteren menschlichen Spuren wurde nun von uns auf dem Bilde zuerst das Bein gesehen, das von rechts und oben her sich, das linke Bein des stehenden Mannes etwas deckend, vor diesem herabzieht. Es ist in der Tat durch seine scharfen Konturen verhältnismässig leicht erkennbar. Dann wurde der Kopf der kleineren, rechts stehenden Figur gefunden, und an die Auffindung dieses schloss sich dann rasch die des Konturs von Schulter, Arm und Hand dieser Figur an. Dann fand sich die auf der linken Schulter dieser Figur liegende Hand des Mannes an, aus deren Lage hervorging, dass der Mann mit sei-

nem linken Arme die kleinere Figur umfasst und festhält. Dann wurde die Hand deutlich, die vor der Mitte des Leibes dieser kleineren Figur liegt, und endlich wurde auch der zarte Kontur gefunden, welcher die rechte Seite des Leibes der kleineren Figur abgrenzt und etwa in der Gegend der Taille den Körperkontur des Mannes trifft. Nachdem alle diese Einzelheiten des Bildes gefunden worden waren, war es klar, dass es sich um eine Gruppe von drei Menschen handelte, und es kam nun noch darauf an, die Bedeutung dieser Gruppe und die ganze Situation zu ergründen.

Der bisher immer nur allein gesehene Mann bildet die linke Figur dieser Gruppe. Er ist völlig unbekleidet und trägt in der Mitte des Körpers, in der Nabelgegend, ein eigentümliches Gebilde, das sich durch stark ausgesprochene Konturen sehr deutlich von dem Körper abhebt. Es ist ein längliches quer liegendes Gebilde mit abgerundeten und etwas ausgebuchteten Rändern, das in der Mitte am breitesten ist und in diesem Mittelfelde wieder noch eine rundliche Vertiefung aufweist. *Lalanne* hat angenommen, dass der Mann einen Gürtel trage, und dass dieses mittlere Gebilde, das am breitesten hervortritt, als ein Gürtelschloss zu deuten sei. Dass die damaligen Menschen aus Knochen oder Elfenbein derartige Schmuckplatten herzustellen im Stande waren, darf man annehmen, ob sie auch ein wirkliches Gürtelschloss hätten herstellen können, ist dagegen wohl sehr zweifelhaft. Man sieht dieses schildartige Gebilde vor dem hellen Körper durch starke Konturen deutlich ringsum begrenzt. Wenn es sich um einen Gürtel, wenigstens um einen rohen in unseren jetzigen Sinne, handelte, müssten die Konturen desselben nach den Seiten hin den Rand des Körpers erreichen und dort scharf abschneiden, denn der Gürtel würde ja den Körper umschliessen. Das sieht man hier aber nicht, sondern die Seitenkonturen sind abgerundet und hören auf, bevor sie den Körperkontur des Mannes erreichen. Das würde mehr für ein Schmuckschild sprechen, das mit einer Schnur oder Riemen an dem Körper befestigt war. Diese Schnur sieht man nicht mehr, entweder war sie ihrer Feinheit wegen auf dem Bilde überhaupt nicht angedeutet, oder diese Andeutung hat sich im Laufe der Zeiten verwischt. Wir wissen, dass die damaligen Menschen Schmuck sehr liebten, und dass namentlich auch die Männer viel Schmuck trugen. Es handelte sich dabei im Wesentlichen um Halsbänder und Kopfbänder, Arm- und Kniebänder aus durchbohrten Muscheln, Fischwirbeln, Tierzähnen, Ringen und Platten aus Knochen

usw., die wohl auf dünnen Schnüren, aus Sehnen hergestellt, aufgezogen waren. An einer solchen Sehnenschnur oder einem Riemen kann auch dies Schmuckschild befestigt gewesen sein. Sie war wohl sehr dünn, da sie in sich sehr fest war. Ich halte es daher für das Wahrscheinlichste, dass es sich bei diesem Manne um ein *Schmuckschild* handelt, das vielleicht ein Zeichen von Luxus und damit von Reichtum war, oder das auch vielleicht ein Ehrenzeichen war, das ein besonders tüchtiger Jäger und Krieger trug. Jedenfalls ist dieses Schmuckschild von dem Künstler absichtlich besonders hervorgehoben worden, es muss also eine besondere Bedeutung gehabt haben. Von diesem Schmuckschilde nach unten hin verläuft ein eigenartig gebogener Kontur, der vielleicht den Rand eines Lappens, eines Fellstückes darstellt, das an diesem Schmuckschilde unten daranhing, vielleicht aber auch nur eine Tätowierung oder Bemalung angiebt, welche in dieser Gegend den Bauch schmückte. Die Gestalt des Mannes ist schlank und jugendlich, aber kräftig entwickelt, der untere Rand des Brustkorbes tritt in zwei zarten Konturen deutlich hervor. Die Arme sind, so weit sie vorhanden, kräftig entwickelt, ebenso wie die Schenkel, kurz es ist eine Gestalt, wie sie ein junger Jäger und Krieger haben musste. Der Kopf zeigt in seiner Form nichts besonders auffallendes, er ist, wie ich oben schon bemerkt habe, nicht im Profile gesehen, sondern ein wenig nach links gewendet und macht dabei den Eindruck, als wenn er ein wenig nach vorn und unten vorgestreckt wäre, sodass der Hals dadurch verdeckt wird. Das Gesicht ist im ganzen wenig gut erhalten, doch scheint es, dass der Mann eine unten ziemlich breite Nase besitzt. Ob die in der Mundgegend vorhandene Lücke wirklich dem Munde entspricht oder nur zufällig entstanden ist, muss zweifelhaft bleiben. Die Haltung des Kopfes und die Richtung des Blickes, soweit man diese noch erkennen kann, sprechen dafür, dass der Mann nach vorne und etwas nach links blickt und zwar auf einen Gegenstand, der etwa in der Höhe seines Kopfes liegt. Sollte der Kopf wirklich nach vorne und unten vorgeschoben gehalten werden, so würde das dafür sprechen, dass der Mann wütend einem Gegner gegenüber steht, dem er ins Auge blickt. Die Haltung des Mannes ist eine sehr eigenartige. Die ganze Gestalt lehnt sich stark zurück und der Oberkörper ist dem Unterkörper gegenüber stark nach rechts gedreht. Das Ganze macht den Eindruck, als ob der Mann mit dem erhobenen rechten Arme zu einem möglichst kräftigen Schlage ausholt, bei dem auch die Rumpfmuskeln kräftig mitwirken sollen. Nun

ragt auf der rechten Seite des Mannes aus dem Boden ein Gebilde in die Höhe, das mit seinem oberen abgerundeten Ende etwa in der Höhe der Taille liegt. Gegen dieses Gebilde lehnt sich der Mann augenscheinlich an, es wird zum Teile von seinem Körper verdeckt; so liegt die Gesässpartie deutlich davor und wird dadurch etwas nach vorne vorgedrückt. Ich halte dieses Gebilde für einen Felsblock, der neben und hinter dem Manne aufsteigt, und an den er sich notgedrungen anlehnt, weil er einem Geger dicht gegenübersteht, mit dem er im Kampfe begriffen ist. Der Oberkörper des Mannes ragt über den Felsblock frei in die Luft hinein und kann sich daher mit dem zum Schlage ausholenden Arme nach rechts zurückdrehen.

Mit dem linken Arme hält der Mann ein Wesen fest und zieht es zu sich herüber, obgleich es sich von ihm abwenden will, das augenscheinlich ein Mensch ist, aber ein Mensch von einem sehr merkwürdigen Aeusseren. Der linke Arm des Mannes greift hinter dem Nacken dieses Wesens herum, die Hand liegt auf der linken Schulter desselben auf und hält diese wahrscheinlich gepackt. Aus dem Bilde geht hervor, dass dieses menschliche Wesen weit kleiner und schwächer ist als der Mann, dass es sich von ihm abwendet, aber augenscheinlich in keiner Weise in der Lage ist, sich gegen ihn zu wehren, und hierzu auch gar keinen Versuch macht. Es ist vorläufig auf jeden Fall die Beute des Mannes. Man erkennt deutlich die rechte Schulter und den rechten Arm dieses Wesens bis zur Hand hin: der Arm ist stark gebogen, die Hand liegt mit ausgebreiteten Fingern auf der linken Brustseite auf oder vor ihr. Schulter und Arm sind rundlich, aber nicht kräftig, sondern eher schwach und zierlich. Der Arm ist weit dünner als der des Mannes und die Hand weit kleiner. Diesem Manne nun steht augenscheinlich gegenüber ein anderer Mann, dessen linkes Bein man auf dem Bilde deutlich erkennt. Dieses Bein steigt herab vor dem linken Beine des ersten Mannes, deckt es zum Teile, und muss der ganzen Form nach einem Manne angehören, der eine ähnliche Figur und Grösse besitzt, wie der erste. Nach der Stellung des Beines zu urteilen muss der linke Fuss dieses rechten Mannes die Füsse des linken Mannes fast berühren, so nahe stehen die Beine beider zusammen. Die Füsse sieht man nicht, da hier unten an der Steinplatte eine Bruchfläche liegt. Man kann daher nicht wiessen, ob sie ursprünglich dargestellt waren.

Nun sieht man weiter eine Hand liegen vor dem mittleren Teile des Körpers der Mittelfigur. Diese Hand ist gross und kräftig, weit grös-

ser als die rechte Hand der Mittelfigur und kann daher nicht dieser angehören. Sie muss also zu dem rechts stehenden Manne gehören und kann dann der ganzen Lage nach nur dessen linke Hand sein. Nach dem bisher Gesagten komme ich also zu dem Schlusse, *dass es sich hier um eine Gruppe von drei Personen handeln muss: um zwei an Gestalt und Grösse ungefähr gleiche junge Männer, welche miteinander kämpfen, und um eine zwischen den beiden befindliche Mittelfigur, welche von dem linken der beiden Männer festgehalten wird.* Um dem Leser zu zeigen, wie ich mir denke, dass das Bild ursprünglich etwa ausgesehen haben kann, habe ich von derselben jungen Dame, welche die erste Skizze entworfen hat, eine zweite ausführen lassen, welche hier in Fig. 2 wiedergegeben worden ist. In dieser zweiten Skizze sind die Körperteile, welche auf dem Relief sichtbar sind, getönt, alle übrigen, die zur Vervollständigung des Reliefs hinzugezeichnet worden sind, dagegen nur konturiert dargestellt worden. Ich glaube, diese zweite Skizze wird das Bild jetzt in seiner ganzen Bedeutung klar erkennen lassen und die weitere Beschreibung und Deutung dem Leser verständlich machen.

Es handelt sich um zwei junge kräftige Männer, welche miteinander kämpfen. Ich habe beiden in die rechte Hand einen Stein geben lassen, als Waffe, nur um zu zeigen, dass sie in dieser Hand wahrscheinlich eine Waffe gehabt haben werden, welcher Art diese gewesen ist, kann man aus dem Bilde nicht erschliessen, und ist für das Verständnis desselben auch gleichgültig. Im Ganzen ist es wohl unwahrscheinlich, das es einfache Steine gewesen sein werden, es werden wohl wirkliche Waffen gewesen sein. Der Kampf der beiden Männer findet statt in einem felsigen Gebiete, die Männer stehen daher in einem Spalte zwischen Felsblöcken, und werden wahrscheinlich von solchen auch im Hintergrunde des Bildes umgeben sein. Es ist eine sehr lebendige Gruppe, die dieser urzeitliche Künstler dargestellt hat. Es dürfte sich wohl um einen Vorgang handeln, den er selbst mit angesehen hat. Die beiden jungen Männer gehören wahrscheinlich zu demselben Menschenstamme, anders ist das voraussichtlich bei dem menschlichen Wesen, das zwischen ihnen steht. Entspricht der Kopf des linken jungen Mannes noch ziemlich gut dem eines rezenten Menschen, so zeigt der Kopf dieser mittleren Figur ein ganz abweichendes Aussehen. Dieser Kopf ist im Ganzen besser erhalten, als der des linken Mannes und jedenfalls ursprünglich sehr sorgfältig ausgeführt gewesen. Mit Sicherheit kann man sofort sagen, dass

er einen ganz anderen Typus zeigt, als der des linken Mannes: in der ganzen Kopfhaltung und in der ganzen Kopfbildung liegt etwas fremdes,

Fig. 2.

bis zu einem gewissen Grade etwas affenähnliches. Eine ungemein grosse Nase nimmt den mittleren Teil des Gesichtes ein. Die Stirn erscheint sehr stark zurückweichend und über den Augen liegen dicke, quere Wülste.

Ich verweise dieserhalb auf die Fig. 1, welche in Bezug auf alle Einzelheiten genauer ausgeführt worden ist, die Fig. 2 soll nur eine Uebersicht über das ganze Bild geben. Denkt man sich das Kinn noch hinzu, das, wie der ganze untere Teil des Gesichtes, bei der nach vorne vorgebeugten Stellung des Kopfes, auf dem Bilde im Schatten verschwindet, so ist das Gesicht recht lang. Es ist ja wohl möglich, dass man auf der Originalfelsplatte mehr davon sehen kann, auf der mir zu Gebote stehenden Autotypie verschwanden diese unteren Teile. Der Kopf mit der zurückweichenden Stirne erscheint verhältnismässig schmal und lang gestreckt. Auch das Gesicht erscheint sehr lang. Dass der Kopf dieser mittleren Figur durch den Arm und Griff des linken Mannes nach vorn und unten gedrückt werden muss, ist an sich klar, aber die ganze Haltung des Kopfes im Verhältnisse zu dem Oberkörper macht einen fremdartigen Eindruck. Es sieht nicht so aus, als wenn dieser Kopf, auch ohne den drückenden Arm, oben, frei auf der Gestalt gesessen hat, es liegt vielmehr in dem ganzen affenähnlichen Aussehen darin, dass der Kopf an sich etwas nach vorn überhängt, also auch ohne den drängenden Arm nach vorn übergehängt haben würde. Wie genau dabei der ganze Kopf dargestellt worden ist, geht auch daraus hervor, dass das rechte Ohr ziemlich deutlich hervortritt. Wenn dieses in der Mittelfigur dargestellte Wesen so abweichend ist von dem linken Manne, so entsteht die Frage, um was für ein Wesen es sich handeln kann, das hier eine so sorgfältige Darstellung gefunden hat. Ein Affe kann es nicht sein, dazu sind sowohl der Kopf wie der Oberkörper und die Arme, zu wenig äffisch, auch die ganze Haltung entspricht nicht einem Affen, alles dies entspricht einem Menschen, aber entschieden einem sehr fremdartigen.

Nun kann man aus den bisher vorliegenden Funden schliessen, dass die Kulturperiode des Aurignacien in Frankreich geschaffen worden ist durch eine Menschenart, welche von Osten her dort eingewandert ist. Woher diese Menschenart gekommen ist, das wissen wir nicht, vielleicht stammte sie aus Asien. Jedenfalls hat sie, das kann man nach den vorliegenden Funden annehmen, Europa allmählich von Osten nach Westen durchwandert und ist schliesslich, am Ende dieser langen Wanderung, in Frankreich angelangt. Dort musste die Wanderung notgedrungen ein Ende nehmen, denn nun folgte das Meer. Vielleicht ist diese Menschenart aber auch von Frankreich noch nach Spanien eingewandert, wenigstens finden wir dort später Menschen, welche ihrer Kunstrichtung nach ihr

entsprechen. Die Einwanderung dieser Menschenart nach Frankreich ist wahrscheinlich in einem breiten Strome erfolgt, und in verschiedenen, von einander getrennten Zügen, denn wir finden sie an der Küste des Mittelmeeres bei Mentone, und mitten in Frankreich, in der Dordogne. Die Menschenart, welche vor dieser neu einwandernden Europa bewohnte, war eine ganz andere. Es war der Homo primigenius, wie sie *Schwalbe* nach *Wilser* genannt hat, oder der Homo neandertalensis, wie man sie auch benennt nach dem von ihr im Neandertale bei Düsseldorf gemachten Funde. Wir können nach den vorliegenden Funden annehmen, dass diese Menschenart über das ganze Europa, soweit es damals bewohnbar war, verbreitet war. Man kennt Funde aus Spanien, Frankreich, Belgien, Deutschland und Kroatien. Die neueinwandernde Menschenart war der Homo sapiens, welcher damals zuerst für uns in die Erscheinung tritt: die Menschenart, welche noch jetzt auf der ganzen Erde lebt und in die bekannten verschiedenen Rassen und Stämme sich differenziert hat. Wenigstens wissen wir vorläufig nicht, dass noch eine andere Menschenart, neben dem Homo sapiens, vorhanden ist, was aber natürlich nicht ausschliesst, dass eine solche noch gefunden werden könnte. Diese Wanderung der neuen Menschenart von Osten nach Westen durch Europa hindurch wird wahrscheinlich sehr lange gedauert haben, wahrscheinlich viele zehntausende von Jahren. Man weiss ja bis jetzt nicht, wann sie nach Europa gekommen ist, wenn aber *Klaatsch* mit seiner Annahme recht hat, dass die in der Höhle von Krapina in Kroatien gefundenen Knochenreste zum Teile schon dieser neuen Menschenart angehören, während die übrigen von dem Neandertalmenschen herrühren, so ist der Homo sapiens hier im Osten schon zu einer Zeit aufgetreten, die wahrscheinlich eine Reihe von zehntausenden von Jahren früher liegt als die Zeit, zu der wir ihn nachher in Frankreich antreffen. Nach Funden in der Höhle von Aurignac, die dieser Kulturstufe angehören, hat man sie als die Kulturstufe des «Aurignacien» bezeichnet und so kann man auch diese damals in Frankreich neu auftretende Menschenart kurz als den «Aurignacmenschen» bezeichnen, das heisst also den damals in Frankreich zuerst auftretenden Homo sapiens. Nach dem Baue des ganzen Skelettes und des Schädels und nach den Kulturfunden dieser Stufe kann man mit Sicherheit annehmen, dass der Aurignacmensch körperlich und geistig wesentlich höher stand als der Neandertalmensch. Da man später von dem letzteren keine Spuren mehr findet, sondern nur noch Reste von Menschen, welche

als Nachkommen des Aurignacmenschen, d. h. als zur Art des Homo sapiens gehörig angesehen werden müssen, so kann man wohl annehmen, dass der Neandertalmensch in langdauernden Kämpfen durch die neu einwandernde Menschenart ausgerottet worden ist. Ob sich aus den beiden Menschenarten damals eine Mischrasse gebildet hat, deren Nachkommen eventuell jetzt noch leben, lässt sich nicht mit irgend welcher Sicherheit beweisen, doch ist mir die Bildung einer solchen nicht wahrscheinlich, da es sich nicht um zwei verschiedene Menschen*rassen* sondern um zwei verschiedene Menschen*arten* handelte, und zwar um Arten, die wesentlich verschieden waren. Nach unseren jetzigen Kenntnissen ergeben aber Kreuzungen von verschiedenen Tierarten Bastarde, welche nicht fortpflanzungsfähig sind. Wie sich diese beiden Menschenarten in dieser Hinsicht verhalten haben, vermag man ja nicht zu sagen, doch ist die wahrscheinlichste Annahme wohl die, dass auch sie keine fortpflanzungsfähigen Bastarde erzeugt haben werden. Hieraus folgt dann der Schluss, dass eine solche Mischrasse nicht angenommen werden kann, und hieraus der weitere Schluss, dass der Neandertalmensch im Laufe einer mehr oder weniger langen Zeit ausgestorben sein muss.

Nach dem Gesagten kann man mit Sicherheit annehmen, dass der Aurignacmensch noch eine mehr oder weniger lange Zeit auf seinem Wege durch Mitteleuropa und später in Frankreich zusammen mit dem Neandertalmenschen gelebt hat. Dieser letztere wird der zuerst heftig Bekämpfte, dann der Unterdrückte, Verfolgte gewesen sein, und sich mehr und mehr in Gegenden zurückgezogen haben, die von den Wohnsitzen des Aurignacmenschen entfernt waren, also wahrscheinlich in felsige, öde und einsame Gebiete. In solchen Gebieten, die für den Aurignacmenschen keine Anziehungskraft besassen, mag sich der Neandertalmensch noch recht lange haben halten können. Nach *Lalanne* gehört, wie bemerkt, das in Rede stehende Relief dem oberen Aurignacien an, also einer Zeit, die wohl sicher mehrere oder viele tausend Jahre später liegt als das untere Aurignacien, also als der Beginn der Aurignacienkulturstufe in Frankreich. Es ist nicht ausgeschlossen, dass zu dieser Zeit noch Reste des Neandertalmenschen in Frankreich vorhanden waren, dass kleine Horden sich in abgelegenen Gebieten noch aufhielten. Immerhin wird diese Menschenart damals schon verhältnismässig selten gewesen sein und für die Menschen des Aurignacstammes daher den Reiz des «Seltenen» und in Folge ihrer Eigenart auch den des «Seltsamen»

besessen haben. Wenn nun hier auf diesem Relief zwischen den beiden jungen Männer sich ein Wesen befindet, das von dem einen festgehalten wird und das in seiner ganzen Haltung deutlich Furcht zeigt, so ist es zunächst jedenfalls klar, dass die gegenseitige Gesinnung keine freundliche war. Das würde sehr gut verständlich sein, wenn es sich bei dieser Mittelfigur um einen Angehörigen eines solchen verfolgten Stammes handeln würde. Durch die Arbeiten der letzten Zeit, so namentlich durch das grosse Werk von *Boule* und durch die Arbeiten von *Schwalbe*, wozu dann noch der Fund von *Klaatsch* und *Hauser* kommt, sind wir über den Knochenbau des Neandertalmenschen recht gut unterrichtet. Eine Abbildung des lebenden Neandertalmenschen war aber bisher noch unbekannt. Ich halte es nun nicht nur für möglich, sondern für sehr wahrscheinlich, dass die Mittelfigur auf diesem Relief eine solche Abbildung ist. Die ungemein lange und breite Nase, die sehr grosse Entfernung zwischen Augen und Mund, die so deutlich auf dem Relief ausgeführten Ueberaugenwülste, die flache, fliehende Stirn, dazu die schon oben hervorgehobene vornüberhängende Haltung des Kopfes, die nicht allein durch den drängenden Arm bewirkt sein kann, und die, wie wir wissen, dem Neandertalmenschen eigen war, an den Affen erinnernd, alles das sind so charakteristische Kennzeichen, dass ich diese Mittelfigur als die Darstellung eines Neandertalmenschen ansehen möchte. Als ich diesen Kopf auf der Autotypie von *Lalanne*, zum ersten Male erkannte, schoss mir sofort der Gedanke durch den Kopf, dass es sich um einen Neandertaler handeln müsse. So musste, nach allem, was ich von ihm wusste, ein solcher ausgesehen haben. Diese Ansicht hat sich umso mehr befestigt, je länger und je mehr ich das Bild studiert habe, und das ist damals, im Frühjahr 1916, Monate lang geschehen. Auch jetzt, nach mehr als sechs Jahren, bin ich derselben Ansicht.

Ich habe mir ja selbstverständlich immer wieder vorgehalten, dass das, was ich auf dem Bilde zu erkennen glaubte, auch falsch sein könne, aber immer wieder bin ich zu der Ansicht gekommen, dass es doch richtig sein müsse, und nachdem mir auch von den andern Personen, die ich zu Rate zog, bestätigt worden war, dass sie das sähen, was hier auf der Skizze in Fig. 1 wiedergegeben ist, habe ich es 1917 gewagt, diese Skizze und meine Deutung zu veröffentlichen, und jetzt, nach weiteren fünf Jahren, wage ich auch, die Rekonstruktion des Bildes der Oeffentlichkeit zu übergeben, die mir als die natürliche erscheint. Selbsverständlich ist diese

Rekonstruktion, wie alles das, was auf der Skizze wiedergegeben ist, in hohem Grade subjectiv. *Ich* glaube das zu sehen, und *mir* erscheint auch die Rekonstruktion als die gegebene, andere Menschen werden vielleicht manches nicht sehen, was ich gesehen zu haben glaube, oder werden manches anders sehen, und so wird es leicht zu Meinungsverschiedenheiten kommen. Vielleicht kommt es aber auch dahin, dass meine Ansicht und Deutung mit der Zeit als die richtige anerkannt wird. Das muss man abwarten. Für die Deutung der Mittelfigur als Neandertaler bin ich natürlich allein verantwortlich, da die anderen von mir zu Rate gezogenen Persönlichkeiten von diesen Dingen nichts verstanden. Dass das in Rede stehende Relief durch diese meine Deutung zu einem noch weit wertvolleren Fundstücke wird, als es bisher schon war, ist selbstverständlich. Das Abbild eines Neandertalers ist ausserdem natürlich für die anthropologische Forschung an sich von grösster Bedeutung. Dieses Abbild ist zudem, wie ich oben schon hervorgehoben habe, augenscheinlich mit grosser Sorgfalt ausgeführt worden, und von einem Künstler, der den Neandertalmenschen genau kannte. Es war jedenfalls etwas für das Bild sehr wesentliches, bildete es doch auch seinen Mittelpunkt. Umso wertvoller ist es für uns.

Sollte es sich bei dieser Mittelfigur wirklich um die Darstellung eines Neandertalmenschen handeln, so ist es auffallend, wie gross der Unterschied in Bezug auf die Grösse und Entwicklung des Körpers zwischen dem Neandertaler und dem Aurignacmenschen ist. Wir wissen, nach den vorliegenden Funden, dass der Neandertalmensch klein war. Die Grösse des erwachsenen Mannes erreichte, wie es scheint, höchstens 1,59 m. von einer Frau kennt man eine Grösse von 1,48 m. (vielleicht noch weniger). Was die Aurignacmenschen anlangt, so wissen wir, dass der Mensch von Combe Capelle, ein älterer Mann, und der «alte Mann» von Cro-Magnon etwa 1,60 m. gross waren. Ihre Grösse stimmte also so gut wie genau mit der des Neandertalmenschen überein. Dabei lebte der Mensch von Combe Capelle im Anfange des Aurignacien und der von Cro-Magnon gegen das Ende desselben; beide waren also durch einen Zeitraum von mehreren oder vielen tausend Jahren von einander getrennt, trotzdem war ihre Grösse dieselbe, ein deutliches Zeichen dafür, dass eine irgendwie wesentliche Veränderung in der Grösse dieser Menschenart im Laufe der Zeit nicht eingetreten war. Andererseits wissen wir, dass zu derselben Zeit an der Mittelmeerküste, in den berühmt gewordenen Höhlen von Grimaldi, in der Nähe von Mentone, Menschen lebten, welche weit grösser waren.

Die Männerskelette, welche man dort gefunden hat, sprechen für eine Grösser von 1,79 m., ja sogar von 1,94 m. Es ist wohl wahrscheinlich, dass diese Menschen an der Küste des Mittelmeeres einem anderen Stamme oder einer andern Rasse angehörten als die eben angeführten aus der Dordogne und dem Perigord, jedenfalls gehörten sie aber auch zu der Art des Homo sapiens und ihre Kultur entsprach der der Aurignacstufe, wir müssen sie also jedenfalls auch als Aurignacmenschen bezeichnen.

Zur Feststellung der Körpergrösse kann man weiter auch die Proportionen der menschlichen Gestalt benutzen. *Stratz* hat in seinem Buche über die Darstellung des menschlichen Körpers in der Kunst eine Zusammenstellung der verschiedenen Kanons gegeben. Nach seinen Auseinandersetzungen hat der ‹grosse, schlanke Idealtypus› einen Kanon von 8 Kopfhöhen bei einer Körperlänge von 1,80 m. Bei dem linken Manne beträgt auf der Skizze in Fig. 1 die Kopfhöhe 19,5 mm., die Körperlänge lässt sich nicht genau bestimmen, da die Füsse fehlen, beträgt aber ungefähr 165 mm. Die Gestalt würde also etwa 8,5 Kopfhöhen gross sein. Sie würde demnach grösser sein müssen als 1,80 m., was durchaus möglich ist, wenn wir die Maasse von Mentone für sie annehmen. Dass der hier abgebildete Mann in der Tat sehr gross und schlank gewesen sein muss, sieht man ja auf den ersten Blick, bei dem unbewussten Vergleiche des kleinen Kopfes mit dem langen Körper. Wäre er also etwa 1,90-1,95 m. gross gewesen, so würde das Grössenverhältnis zu dem Neandertaler ganz gut stimmen. Dass ein Künstler von der hohen Begabung, wie der welcher dieses Relief geschaffen hat, die Proportionen des Körpers richtig wiedergegeben haben wird, ist aber sehr wahrscheinlich, jedenfalls würde er sonst, wie die Erfahrung lehrt, den Kopf eher zu gross als zu klein gemacht haben. Es würde aus dem Gesagten folgen, dass die Bewohner des Abri von Laussel zu der grossen Aurignacrasse gehört haben müssen.

Wie ich schon mehrfach hervorgehoben habe, ist auf dem Relief der Neandertalmensch nicht nur weit kleiner sondern auch schmächtiger dargestellt als der Aurignacmensch. Aus den Knochenfunden wissen wir aber, dass er untersetzt und plump gebaut war, mit einer sehr starken Muskulatur versehen, und dass er daher jedenfalls nicht weich und schmächtig erscheinen konnte. Dass er verhältnismässig klein war, die Grösse des Mannes betrug wohl nicht mehr als 1,59 m, habe ich schon erwähnt. Ob der hier dargestellte Neandertalmensch ebenso hoch steht wie der linke Mann, kann man nicht mit Bestimmtheit erschliessen, ich

halte es für wahrscheinlich, dass er etwas höher steht. In diesem Falle würde der Grössenunterschied zwischen ihm und dem Aurignacmenschen noch bedeutender sein. Der erkennbare rechte Arm ist rundlich, aber erheblich schmächtiger und kürzer, als der des linken Mannes, jedenfalls nicht muskulös, eher weich und rundlich, die Hand ist klein und zierlich. Ueber die Ausbildung des sonstigen Körpers habe ich auf dem Relief nichts erkennen können.

Ich möchte annehmen, dass die Körpergrösse und Körperformen der drei hier dargestellten Menschen durchaus der Natur entsprechend wiedergegeben worden sind. Wir sehen also zwei junge, schlanke, kräftige und grosse Männer und zwischen ihnen ein kleineres, schmächtigeres Wesen, das im ganzen Aussehen wesentlich von ihnen abweicht. Die beiden Männer kämpfen miteinander. Welches ist nun der Grund für diesen Kampf? Ich Möchte diesen Grund erblicken in dem Neandertalmenschen. Dieser ist von dem linken Manne zuerst engriffen worden und wird von ihm noch festgehalten, mit dem rechten Arme verteidigt er seine Beute. Nun fragt es sich, weshalb ist diese Beute so kostbar, dass er sie in einem Kampfe gegen einen Genossen zu verteidigen bestrebt ist, und weshalb ist diese Beute für diesen Genossen so erstrebenswert, dass er den anderen deshalb angreift? Der hier dargestellte Neandertalmensch zeigt eine so furchtsame Haltung, sein rechter Arm ist so wenig kräftig, die Hand so klein, dass wir es wohl als ausgeschlossen ansehen können, dass es ein ausgewachsener, kräftiger Mann war. Ein solcher hätte sicher auch den nötigen Trotz besessen, eine Verteidigung wenigstens zu versuchen. Vielleicht könnte es sich um einen halbwüchsigen Knaben handeln, aber sollte solche Beute für die Aurignacmenschen so kostbar und erstrebenswert gewesen sein? Dann könnte diese Kostbarkeit höchstens darin gelegen haben, dass der Neandertaler damals schon recht selten war. Aber weit näher scheint mir für die Deutung dieses Bildes die Annahme zu liegen, dass es sich hier um ein *Neandertalweib* handelt.

Dieser Gedanke kam mir schon, gleich nachdem ich die Gruppe zu verstehen anfing, doch drängte ich ihn damals zurück, da an der Mittelfigur nichts von irgend welchen Geschlechtscharacteren zu erkennen war. Ich bin dann schliesslich, nachdem ich verschiedene sonstige Deutungen versucht hatte, doch wieder auf diese Idee zurückgekommen. Einmal war der Kampf der beiden Männer auf diese Weise am leichtesten zu erklä-

ren; denn wenn zwei junge Männer um einen andern Menschen miteinander kämpfen, dann handelt es sich meist um ein Weib. Sodann ist aber auch die Haltung dieser Mittelfigur eine echt weibliche: die Figur wendet sich furchtsam von dem Manne ab, der sie gefangen hat und festhält, und schützt mit dem rechten Arme und der Hand die Brust. Diese Haltung ist echt weiblich. Das Mädchen bedeckt die Brust sicher nicht aus Schamgefühl, ein solches haben die damaligen immer nackten Menschen, in dieser Hinsicht wenigstens, wohl sicher nicht empfunden, sondern ganz unwillkürlich, um diesen empfindlichsten Teil des Oberkörpers zu schützen. Es ist eine unwillkürliche, echt weibliche Bewegung. Von Brüsten habe ich auf dem Relief nichts wahrnehmen können und dieses war zuerst auch ein Grund für mich, den Gedanken, dass es sich um ein Weib handele, zurückzudrängen. Aber einmal ist der ganze Oberkörper der Mittelfigur, in dem jetzigen Zustande des Reliefs wenigstens, nur sehr undeutlich erkennbar, und dann braucht, wann wir annehmen, dass es sich um ein junges Mädchen handelt, von den vielleicht nur kleinen Brüsten bei dem deckenden Arme in der Tat nicht viel zu erkennen gewesen zu sein. Ein junges Weib aber, wenn auch zu dem, wohl verachteten, Neandertalstamme gehörig, würde den Kampf zwischen den beiden Männer wohl verständlich erscheinen lassen. Ein junges Mädchen würde ja auch noch kleiner gewesen sein als ein Mann und so würde der starke Grössenunterschied zwischen der Mittelfigur und dem linken Manne ebenfalls gut verständlich werden.

Was die eigentühmliche Art der Stellung der beiden Männer zueinander anlangt die dadurch so merkwürdig ist, dass ihre Füsse ganz enge beisammen stehen, so habe ich oben schon darauf aufmerksam gemacht, dass sie wohl dadurch zu erklären ist, dass der Kampf in einem felsigen Gebiete vor sich geht, und dass die Männer in einer schmalen Felsspalte stehen. Wahrscheinlich wird das Neandertalmädchen in diesem öden Felsgebiete sich verborgen gehalten haben und von dem linken Aurignacmanne aufgespürt und gefangen worden sein. Ich habe oben schon bemerkt, dass man wohl annehmen kann, dass Reste der Neandertalmenschen in öden und abgelegenen Gebieten sich noch lange Zeit erhalten konnten neben den Aurignacmenschen, welche die günstigeren Gebiete in Besitz genommen hatten. Vielleicht sind die beiden jungen Aurignacmänner bei einer Streife in ein solches Neandertalgebiet eingedrungen und haben dort dieses Mädchen gefunden.

Wenn man die rekonstruierte Gruppe betrachtet, so findet man, dass sie einen sehr lebendigen Eindruck macht. Wahrscheinlich ist der Künstler selbst Augenzeuge eines solchen Kampfes gewesen. Vielleicht ist dieser Kampf seiner Zeit ein sehr bedeutsames Ereignis gewesen, vielleicht wegen der Persönlichkeiten der miteinander kämpfenden Männer, veilleicht wegen des seltenen Falles des Fanges eines Neandertalmädchens. Der Künstler hat jedenfalls den Neandertalmenschen gut gekannt, sonst würde er den Kopf nicht so eingehend und charakteristisch dargestellt haben. Die miteinander kämpfenden Männer sind vielleicht ein paar Helden ihrer Horde gewesen, dafür würde das Schmuckschild sprechen das der linke Mann trägt, was der rechte Mann getragen hat, wissen wir ja leider nicht mehr. Jedenfalls muss es ein bedeutsames Ereignis gewesen sein, sonst würde es von diesem Künstler nicht dargestellt worden sein. Wir finden in demselben Abri und aus derselben Zeit, wie schon erwähnt, noch die Bilder von zwei nackten Frauen in einander entsprechenden Stellungen, jede mit einem Horne in einer Hand; die eine hält es in der linken, die andere in der rechten Hand. Wahrscheinlich sind es Trinkhörner gewesen. Jedenfalls handelt es sich auch hierbei um etwas ganz besonderes, nicht alltägliches. Diese Figuren sind in ganz ähnlicher Weise ausgeführt wie das eben beschriebene Relief, und werden wohl wahrscheinlich von demselben Künstler herrühren.

Weitere Bilder von Menschen, die den gewöhnlichen Beschäftigungen des alltäglichen Lebens nachgehen, sind nicht gefunden worden, es sind also nur wenige Bilder im Ganzen und augenscheinlich nur solche, die besonders wichtige Vorgänge darstellen. In allen Bildnissen aber ist die Darstellung eine lebendige, dabei individuelle und dem Leben durchaus entsprechende. Es muss sich also auf alle Fälle um einen bedeutenden Künstler gehandelt haben, der einige, besonders wichtige Vorgänge festgehalten hat. Selbstverständlich lässt die Darstellung der menschlichen Figuren im einzelnen ja noch viel zu wünschen übrig, wenn man unseren heutigen Maasstab anlegt, wenn man aber die ferne Urzeit bedenkt, in der diese Bilder entstanden sind, und erwägt, dass dem Künstler nur kleine Feuersteinwerkzeuge und eine rohe Felswand zur Verfügung standen, so scheint es mir bewundernswert zu sein, dass er soviel hat leisten können. Und dabei das frische Leben, das in diesen Bildern trotz ihrer rohen Darstellungsart und trotz ihres mangelhaften Erhaltungszustandes so deutlich hervortritt!

Ist die Rekonstruktion, wie ich sie mir gedacht habe, und wie sie hier dargestellt worden ist, einigermaassen richtig, so deutet auch die ganze Anlage des Bildes auf ein starkes Kunstempfinden hin. Zu beiden Seiten die beiden jungen Männer in lebendiger Haltung hinter jedem ein Felsblock, dabei doch keine ermüdende Symmetrie, und in der Mitte das Neandertalmädchen als Mittelpunkt des Bildes, ergeben zusammen ein malerisches und angenehmes Ganzes. Dabei ist der Vorgang so klar dargestellt, dass er ohne jede Erklärung durchaus verständlich ist, auch uns, die wir so weit von jenen Zeiten entfernt leben, und dass er den damals lebenden Menschen jedenfalls in jeder Einzelheit klar sein musste.

Das hier besprochene Relief gibt uns also ein lebendiges Bild aus dem Leben jener fernen Urzeit. Ein solcher Vorgang könnte sich genau ebenso noch in der Jetztzeit ereignen. In solchen Grundeigenschaften sind die Menschen sich also augenscheinlich gleich geblieben, trotz der langen, langen Zeit. Es hat damals schon einen Künstler gegeben von so hervorragender Begabung, dass er ein solches Relief auszuführen im Stande war. Sein Name ist leider verschollen. Dass es damals einen solchen Künstler überhaupt geben konnte, ist ein weiterer Beweis dafür, dass solche Talente nicht von der Höhe der Kultur eines Volkes abhängen, ebensowenig wie von der geistigen Höhe eines Standes. Das finden wir ja auch in der Jetztzeit immer wieder bestätigt. Die angeborne Anlage macht den Menschen, nicht die Erziehung, aber diese letztere ist wünschenswert, um das Angeborne in der richtigen Weise weiter zu entwikkeln, auszubilden. «Den Tüchtigen freie Bahn» ist jetzt eines der Schlagworte der Zeit. Wenn sich die Leute, die dieses Wort hinausschreien nur auch darüber klar sein möchten, wie schwierig es oft ist, dieses Wort wirklich zu erfüllen. Jener alte Aurignackünstler hatte es noch leicht, sich durchzusetzen. Feuersteinsplitter und ein Stück Felswand waren zur Hand, zu hungern brauchte er bei seiner Arbait sicher auch nicht, und das Material, auf dem er arbeitete, war so dauerhaft, dass sein Werk noch auf uns gekommen ist, und uns mit Bewunderung für sein Können erfüllt.

Literatur.

Boule Marcellin: *L'homme fossile de la Chapelle-aux-Saints.* Paris. Masson et Co. Zuerst archienen in: *Annales de Paléontologie*, T. 6 u. 7, 1911 u. 1912, 278 pp., 101 Fig. i. Tex u. 15 Taf.

Lalanne, Gaston: «Bas-Reliefs à figuration humaine de l'abri sous roche de «Laussel» (Dordogne.)» *L'Anthropologie*, T. 23, 1912, p. 129-149, 7 Fig.

Schiefferdecker, Paul: «Bemerkungen über zwei Basreliefs von Laussel und über das Abbild eines Neandertalers.» *Arch. f. Anthropologie*, N. F. Bd. 15, 1917, S. 214-229, m. 1 Abb. i. Texte.

Steinmann, Gustav: «Die Eiszeit und der vorgeschichtliche Mensch.» *Aus Natur u. Geisteswelt*, Bd. 302. 2. Aufl., 105 Ss. m. 24 Abb. i. Texte. B. G.. Teubner, Leipzig u. Berlin, 1917.

Resumen.

Refiérese el autor a un bajo relieve de los Aurignacios superiores, en el abrigo de Laussel, Dordoña (Francia), encontrado y descrito por Lalanne en la revista francesa *L'Anthropologie*, 1912.

Siéndole imposible reproducir la autotipia de aquel trabajo, da en la figura 1.ª un diseño del bajo relieve. Un estudio detenido le ha llevado a una interpretación diferente de la de Lalanne, que resume en la reconstrucción de la figura 2.ª. Se trataría de dos hombres vigorosos que combaten con un arma, que bien pudiera ser una piedra, en la mano derecha, por la posesión de la figura humana colocada entre ambos, que la figura de la izquierda sujeta con su brazo, quizás mujer por las razones que expone. El combate se realiza entre rocas, posiblemente en un refugio de la figura intermedia. Los dos hombres, de gran estatura, alrededor de 1,90-1,95 metros, a juzgar por la cabeza, pertenecen verosímilmente a la misma raza, completamente distinta de la representada por la figura pequeña, de una estatura aproximada de 1,59 metros.

Por sus caracteres, esta figura coincide con la raza de Neandertal y las otras dos con la del hombre de Aurignac, que llegó a Francia y posiblemente a España desde Oriente, aniquilando progresivamente a la raza primitiva de Neandertal. De ser cierta la interpretación, el bajo relieve tendría una importancia muchísimo mayor, pues no se conoce ningún dibujo del hombre de Neandertal vivo.

LA VIDA DE NUESTROS ANTECESORES PALEOLÍTICOS

SEGÚN LOS RESULTADOS DE LAS EXCAVACIONES EN LA CAVERNA DE LA PALOMA (ASTURIAS)

POR

EDUARDO HERNÁNDEZ-PACHECO

El maestro Cajal y los estudios prehistóricos.—Con el presente trabajo quiero rendir mi mayor homenaje y expresar mi más sentida gratitud al maestro Cajal, porque mi sabio amigo, llevado por sus entusiasmos por todo lo que significa progreso científico de su patria, se interesó mucho por las investigaciones que hacíamos respecto a los primitivos españoles de las geológicas épocas de las cavernas, muy anteriores a los albores de los tiempos protohistóricos.

Cuando regresé del extranjero, a poco de constituída la Junta para Ampliación de Estudios, de la que Cajal era y es presidente, le propuse la creación de la «Comisión de Investigaciones paleontológicas y prehistóricas», idea que fué acogida con cariño, y no tan sólo la Comisión se creó, sino que guiado por su deseo de conocer *de visu* las investigaciones que hacíamos en las cavernas asturianas, e interesado por el problema del conocimiento de la vida del hombre primitivo, acudió, cuando las excavaciones estaban en marcha, al campamento que habíamos establecido junto a una de las moradas de los prehistóricos troglodítas; hizo nuestra vida durante una jornada, tomó parte activa en nuestros trabajos, fortaleció nuestro espíritu con su agradable visita y nos llenó de entusiasmos y energías con sus consejos de maestro de investigadores.

Los territorios de Las Regueras y de Candamo y sus cavernas prehistóricas.—En las Asturias centrales, al noroeste de Oviedo y al sur de la Península del Cabo de Peñas, existe la comarca que llaman Las Regueras, probablemente por estar recorrida por una serie de riachuelos que corren de Norte a Sur, desembocan en el Nalón por su

margen derecha y nacen de una poco elevada alineación montañosa que establece divisoria entre el mar y los riachuelos que van directamente a la cuenca del Nalón.

Queda esta comarca al norte de la línea férrea que conduce de Oviedo a San Esteban de Pravia y que va en casi todo su recorrido junto al río asturiano mencionado. El territorio en cuestión tiene una anchura de una decena de kilómetros por algo más de profundidad y está constituído por pequeños y escarpados cerros de caliza carbonífera y de calizas y areniscas devónicas; montañuelas entre las que existen pintorescos y hermosos valles, en los que se desparrama la población en numerosos y pequeños caseríos. El aspecto y condiciones del país es el característico de la amena y frondosa Asturias.

Una sierra, algo más alta y abrupta, arrumbada de Nornordeste a Sudsudoeste y constituída por cuarcitas silúricas, la sierra de Bufarán, separa la comarca de Las Regueras de otra, situada a occidente de ella y también al norte del Nalón, que es la comarca de Candamo, situada entre Grado y Pravia. El territorio de Candamo, bien orientado al Sur, dando vista al hermoso valle del Nalón, está bien soleado y en él la vid madura en condiciones de producir el vino de Candamo, celebrado en el país.

Esta comarca es muy semejante a su inmediata la de Las Regueras, algo más accidentada y de idéntica constitución geológica, dominando los empinados y abruptos cerros y peñones de calizas devónicas, en las cuales, como también sucede en Las Regueras, son numerosas las cavernas, torcas y fuentes resurgentes.

En el pintoresco valle de Soto de las Regueras, a unos siete kilómetros al norte de la estación de Vega, situada junto a la aldea de Valduno, existe, cercana al caserío de Soto, una gran caverna, que llaman la cueva de la Paloma, en donde los hombres prehistóricos establecieron su vivienda desde los tiempos del paleolítico superior hasta muy avanzados los tiempos protohistóricos.

Distante de esta cueva unos siete kilómetros en línea de aire, traspuesta la sierra de Bufarán, existe otra caverna, inmediata a la aldea de San Román de Candamo, cerca de la cumbre de un empinado cerro; caverna extensa, con amplios recintos, de entrada oculta y difícil y en cuyo interior existen numerosos grabados y pinturas trazados en los muros de sus tenebrosas cámaras por el hombre de los tiempos del paleolítico superior.

De esta caverna y de sus pinturas prehistóricas me he ocupado extensamente en una monografía titulada «La caverna de la Peña de Candamo», publicada con el número 24 de las Memorias de la «Comisión de Investigaciones paleontológicas y prehistóricas». Ambas cavernas, la de la Paloma y la de la Peña de Candamo, tenían, como se verá, una estrecha relación porque fueron teatro de los hechos de los primitivos habitantes de Asturias, que en los tiempos del paleolítico superior ocupaban el territorio, rico en caza por entonces, y que constituye los actuales de Las Regueras y de Candamo.

Historia del descubrimiento de la caverna de la Paloma y de su yacimiento prehistórico.—La historia del descubrimiento del yacimiento troglodítico de la Paloma es en cierto modo interesante: En el país abundan los yacimientos de mineral de hierro. Un aldeano que habitaba un caserío cercano a la cueva y que se dedicaba a la busca de minas, encontró en el interior de la caverna escorias de hierro; hizo una pequeña excavación y se sorprendió al observar que la cueva estaba rellena por un conjunto de escorias, piedras, restos de vasijas toscas, muchos huesos, fragmentos de astas de ciervos, pedazos de sílex labrados, restos carbonosos y de cenizas y múltiples objetos de los que constituyen los yacimientos prehistóricos.

El espíritu supersticioso del aldeano, unido a las fantásticas leyendas que en la comarca existen respecto a esta y a otras cavernas, y la existencia de ciertas galerías naturales, por alguna de las cuales se sumía el arroyo inmediato, para reaparecer más lejos, y que él creyó obra humana, hizo que supusiera en su ignorancia que había dado con el lugar de enterramiento de estupendo tesoro. Se convino y concertó el aldeano con un su compadre de Oviedo, denunciaron la caverna como mina, consultaron con una vieja de Grado, con fama de hechicera y de tener sus ribetes de zahorí y pespuntes de bruja, la cual les confirmó en lo del tesoro, y en esta creencia pusieron manos a la obra de vaciar la caverna de los escombros y detritos, en cuya operación desaparecieron o fueron revueltas y destrozadas las capas superiores que contenían los restos de las civilizaciones de las épocas de los metales y del neolítico.

Pero la labor era ímproba y costosa y, tras nueva consulta a la vieja de Grado, cambiaron de táctica los buscadores del tesoro y no volvieron a tocar a los niveles, abriendo una galería en el fondo de la cueva en comunicación con el exterior, y otra en la peña, rodeando por la base a la

masa del yacimiento paleolítico, hasta que vino la desilusión y el cansancio de gastar inútilmente.

En este estado de cosas, D. Jesús Carballo tuvo conocimiento de la excavación, me lo comunicó, como también al presidente de nuestra Comisión, el ilustre marqués de Cerralbo, y después de un reconocimiento y exploración que efectuó el entonces comisario de exploraciones de nuestra entidad Sr. Cabré, se realizó una gestión, que pudiéramos llamar

Fig. 1.ª—Campamento junto a la caverna prehistórica de La Paloma.

diplomática, llevada principalmente por nuestro presidente, según la cual pudo la Comisión de Investigaciones paleontológicas y prehistóricas efectuar la excavación, encargándome personalmente de la dirección de los trabajos, teniendo como auxiliar al Sr. Cabré y trabajando algún tiempo con nosotros el señor conde de la Vega del Sella. Instalamos nuestro campamento junto a la cueva (fig. 1.ª), y duró la primera campaña desde el 12 de julio al 6 de septiembre de 1914.

En 1915 había ya descubierto las pinturas de la cercana caverna de la Peña de Candamo, y hubo que atender al estudio de ambas cuevas. Esta segunda campaña en la cueva de la Paloma fué corta, pues a los po-

cos días de comenzada se llegó al piso inferior, constituído por arenas y roca viva; en ella colaboró el alemán P. Wernert, aislado en España a causa de la guerra, y al que propuse a la Junta de Ampliación de Estudios para ayudante temporal de la Comisión.

Descripción de la caverna y de su yacimiento prehistórico. La cueva está situada en la parte baja de la ladera izquierda del valle de Soto, aquí en extremo escarpada. Por una portada que se abre a una altura de unos cinco metros sobre el nivel actual del arroyo que junto a la cueva pasa, se entra lateralmente a un a modo de patio, profundamente excavado en la roca, resguardado de todos los vientos y a cuyo fondo penetra el sol durante las horas del centro del día. Al patio se abre ampliamente la cueva, de alto techo, con una anchura de unos diez metros y una profundidad que pasa de quince.

En tiempos anteriores a la ocupación de la caverna por los hombres de la época pleistocena, el arroyo inmediato correría a un nivel más alto que ahora, penetró en la cueva, rellenó su fondo con aluviones y después de un corto recorrido subterráneo salía otra vez al exterior.

La enorme acumulación de detritos, resultante de la estancia en la caverna de sus moradores prehistóricos, era mayor en el pórtico que se abre al patio que en parte alguna, alcanzando allí un espesor de unos cinco metros, descendiendo el amontonamiento hacia el interior en pendiente, que venía a ser de unos 15 a 20° en la superficie de los niveles paleolíticos, disposición que hace ver que los habitantes de la cueva hacían su vida ordinaria en la parte a cielo abierto y en la entrada, donde había más luz. Así, el montón de detritos crecía en esta parte y servía de resguardo cuando por la noche se retiraban los moradores al fondo de la vivienda troglodítica.

El amontonamiento de detritos estaba compuesto por dos clases de capas en alternancia, siendo unas de color obscuro y otras rojizas. Las negruzcas corresponden a los depósitos formados durante las épocas de habitación de la cueva, y estaban formadas por un conjunto de tierra, piedras, restos carbonosos y de cenizas, cantos de cuarcita y fragmentos de sílex partidos intencionalmente, gran cantidad de piedras talladas a golpes, constituyendo instrumentos líticos y numerosas esquirlas de pedernal y de cuarcita, residuos de la construcción de los instrumentos, juntamente con fragmentos de asta de ciervo, puntas de flecha y de azagaya, arpones, agujas y otros muchos utensilios labrados en asta o en

hueso, juntamente con algunos objetos que en el montón de escombros perdieron o abandonaron los trogloditas. Con estos materiales se encontraba enorme y variada cantidad de huesos partidos y fragmentados, correspondientes a diversas especies de mamíferos.

Los niveles rojizos estaban constituídos por una mezcla de tierra calizo-arcillosa y de piedras calizas desprendidas de la bóveda o de las paredes. En estos niveles eran muy escasos los restos de industria humana o los huesos partidos; razón por la cual se les designa con la denominación de niveles estériles.

Grandes peñascos, algunos hasta de varios metros cúbicos, existían en diversos sitios, en el espesor de los niveles, interrumpiéndolos con su masa; peñascos que proceden de desprendimientos, del techo o de las paredes, ocurridos en diversas épocas, por causa principalmente de las fogatas y lumbres que constantemente encendidas acababan por ejercer su acción destructora en la roca caliza de la caverna.

También era notable, entre los niveles estériles o directamente encima de los correspondientes a las capas negruzcas de hogares, la existencia de grandes acumulaciones o amontonamientos de huesecillos de pequeños roedores, tales como arvícolas; de insectívoros, como musarañas y topos, o de murciélagos. Al principio no pude comprender cuál era el origen de tales conjuntos de millares de huesecillos, hasta que visitando de noche la caverna pude averiguar que eran debidos a rapaces nocturnas que en los agujeros de la bóveda tenían sus nidos, pues estas aves tienen la costumbre de engullir sus presas en grandes pedazos, incluso con piel y huesos, devolviendo después a modo de vómito, cuando se retiran al nido, una pelota constituída por huesecillos y pelos, o sea por las partes no asimilables; pelotas que al caer se acumulaban en el suelo debajo precisamente del agujero donde estaba el nido.

Mientras la caverna estaba habitada, las rapaces se ahuyentaban y volvían en los períodos de abandono por el hombre de la espelunca, lo cual explica que no existiesen tales masas de restos en el espesor de los niveles con hogares. De todos modos, los montones de huesecillos constituyen un material muy interesante para el estudio de los pequeños mamíferos de los tiempos prehistóricos.

Método seguido en las excavaciones.—Las operaciones para desescombrar la caverna se hicieron metódicamente, sacando primero los niveles removidos por los buscadores del tesoro, hasta encontrar la su-

perficie intacta del yacimiento, que por lo general correspondía al nivel *aziliense*, último de los del paleolítico superior y comienzo de los tiempos actuales, pues en esta época se constituye ya el clima actual.

Los niveles intactos se excavaban por capas delgadas, utilizando, según el estado de la capa, ganchos especiales parecidos a un almocafre o picos. Los materiales se sacaban al exterior en cestos, y después de

Fig. 2.ª—Lavado en la criba y escogido de restos prehistóricos procedentes de la excavación.

apartar las piedras, huesos grandes y objetos de cierto volumen, se procedía al cribado, colocando la criba en la corriente del arroyo con objeto que el agua se llevase la tierra y cenizas de los hogares, quedando una masa limpia de piedras, entre la que se escogían y apartaban los objetos interesantes (fig. 2.ª). Se lavaban los huesos, piedras y utensilios encontrados en el arroyo, y finalmente se procedía a la selección, empaquetado y embalaje y apuntes en el cuaderno diario. Al mismo tiempo, en la caverna se levantaba el plano de los niveles. A veces un gran peñasco interrumpía a éstos, y entonces se volaba mediante unos cartuchos de

dinamita la piedra, cuando por su masa no podía ser transportada fuera e interrumpía la continuación de los trabajos. La fotografía de la figura 3.ª representa el paso del Nalón al regreso de la campaña de 1914, con los materiales recolectados, para continuar su estudio en el Museo de Madrid.

Clasificación de los niveles.—Cuatro zonas de niveles paleontológico-arqueológicos deben considerarse en la caverna de la Paloma, corres-

Fig. 3.ª—Regreso de la expedición después de la campaña de excavaciones de 1914.

pondientes a la época paleolítica, y que contando de abajo arriba son las siguientes:

Primero. Magdaleniense inferior, ya casi magdaleniense medio. Contiene utensilios grandes tallados en cuarcita y pequeños de sílex, pero en general toscos; entre ellos son muy escasos los raspadores en extremo de lasca. Las puntas de jabalina y de flecha labradas en asta de ciervo son por lo general gruesas y se encontraron varios punzones de doble punta y de sección triangular. Entre la fauna había algunos huesos grandes de bisonte o de un gran bóvido. Un solo nivel, no muy abundante en restos de industria, corresponde a esta zona.

Segundo. Magdaleniense medio, al que corresponden varios de los niveles, siendo la zona de mayor espesor y más numerosa en toda clase de ejemplares arqueológicos y paleontológicos, y entre éstos las especies más abundantemente representadas son el ciervo y el caballo, en especial un gran ciervo, el *Cervus cantabricus* Graels, de tamaño

Fig. 4.ª—Hoja tallada en sílex de los niveles del magdaleniense medio.

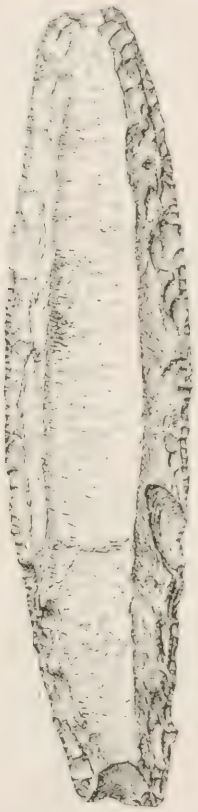


Fig. 5.ª—Gran hoja tallada en cuarcita de los niveles del magdaleniense medio.

mayor que el viviente en España, tan grande como el wapiti del Canadá. Respecto a la industria, abundaban los buriles, las hojas de sílex (figura 4.ª) y raspadores de múltiples y variadas formas. Numerosas eran también las grandes piezas de cuarcita, algunas con mucho esmero talladas, como las que representan las figuras 5.ª y 6.ª Los objetos de asta de ciervo y de hueso consisten en finas agujas, punzones, puntas de flecha y de venablo mono y doblemente biseladas, espátulas, y entre

otras diversas piezas de interés uno de los llamados bastones de mando. Son varias las pizarras y huesos con grabados representando animales y también los objetos de adorno y los pedazos de pintura roja.

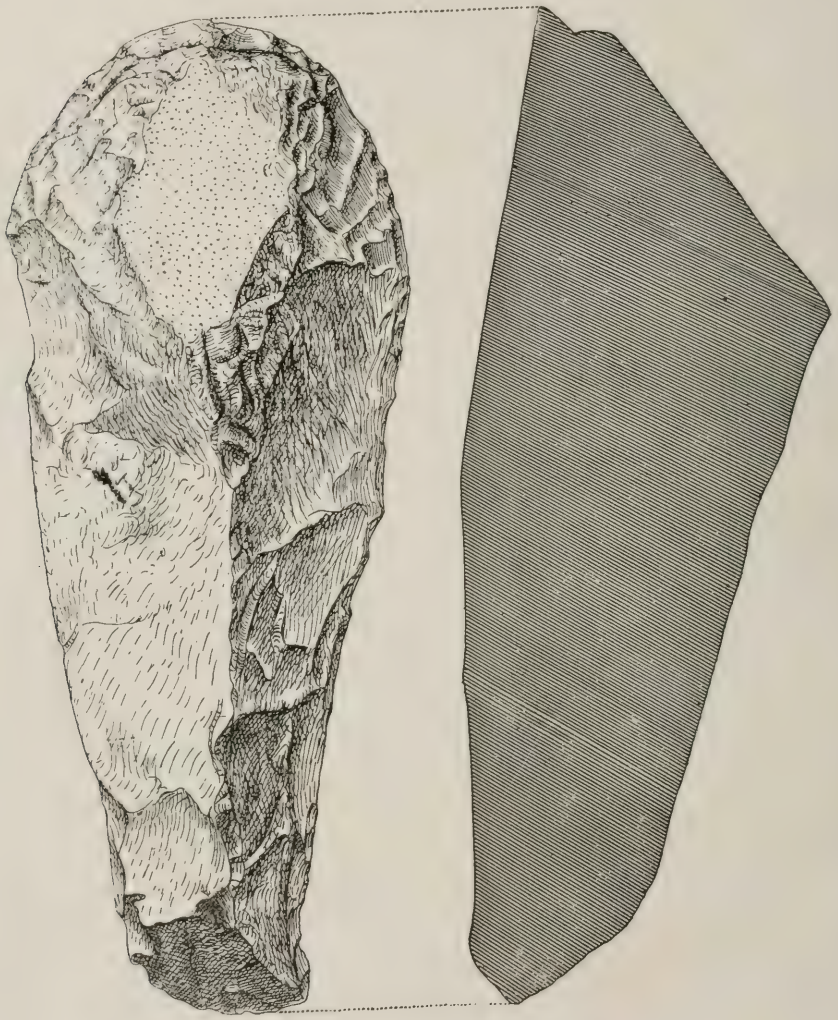


Fig. 6.ª—Gran raspador tallado en cuarcita de los niveles del magdaleniense medio.

Tercero. Magdaleniense superior. La fauna era la misma que la del magdaleniense medio, en términos generales. Respecto a industria lítica, abundan los raspadores de múltiples formas, especialmente los en extre-

mo de lasca; siguen las hojas y buriles (figs. 7.ª, 8.ª y 9.ª) y comienzan a verse con alguna abundancia hojitas de dorso rebajado. Las puntas de flecha presentan algunas su base muy profundamente hendida (fig. 10), y las varillas, punzones y puntas de azagaya (fig. 11), algunas están cuidadosamente ornamentadas con dibujos geométricos o con estilizaciones de animales. Los objetos de adorno y otros especiales de uso y significación dudosa también abundan. Un silbato construído con un trozo de costilla es también de este nivel. Los arpones (fig. 12) de una y de dos filas de dientes, característicos de este período, son varios los encontrados.

Fig. 7.ª—Raspador en extremo de lasca del magdaleniense superior.

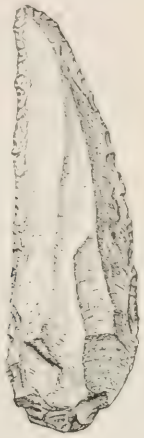


Fig. 8.ª— Hoja retocada tallada en sílex del magdaleniense superior.

Fig. 9.ª— Buriles de sílex del magdaleniense superior.

Cuarto. El nivel más superior de los que pudimos estudiar, pues los superpuestos a él fueron removidos y extraídos fuera de la caverna, con anterioridad a nuestra llegada a la cueva, corresponde al *aziliense*, apreciándose el tránsito del anterior nivel a éste, viéndose la evolución del arpón magdaleniense, de sección cilíndrica, al típicamente aziliense, de sección plana, que representa la figura 13. La mayor parte de los fragmentos de maxilares y dientes humanos que se encontraron en la cueva lo fueron en este nivel. Las dos piezas líticas características del aziliense: las hojitas de dorso rebajado (fig. 14) y los disquitos raspadores (figura 15), que llamábamos *botones* por su forma y tamaño, eran en extremo abundantes. La pintura roja, los caninos de ciervo perforados para adorno y otros objetos son también de este nivel. Las puntas

de azagaya y varillas de asta de ciervo son, en general, más gruesas que en el anterior nivel; sin embargo, se observan piezas de tránsito.

Las excavaciones de la cueva de la Paloma tienen especial importancia, entre otros conceptos: 1.° Por lo completo que está en ella la serie de niveles de la época magdaleniense, de tal modo que constituye el conjunto paleontológico-arqueológico más importante de esta época que hasta el presente existe en España. 2.° Por la especial y característica industria de piezas de gran tamaño, talladas en cuarcita, propia de las cavernas cantábricas, pues no ha sido descrita otra semejante en las cavernas francesas. 3.° Por el tránsito, mediante evolución, que se advierte entre la industria del magdaleniense superior y la aziliense, lo que me ha llevado al convencimiento de que el pueblo aziliense no es sino el heredero directo del magdaleniense, con patente degeneración en las manifestaciones artísticas, especialmente en la labra del asta de ciervo. La índole de este trabajo no me permite darle la suficiente extensión para hacer el estudio tipológico de los diversos niveles, limitándome a hacer algunas deducciones respecto al género de vida de nuestros lejanos antecesores los paleolíticos,

Fig. 10. — Punta de flecha de asta de ciervo del magdaleniense superior.

Fig. 11.—Punzones y puntas de flecha o de venablo de asta de ciervo del magdaleniense superior.

en vista de los objetos encontrados en las excavaciones y lo que enseñan las costumbres de los salvajes actuales en análogo grado de cultura.

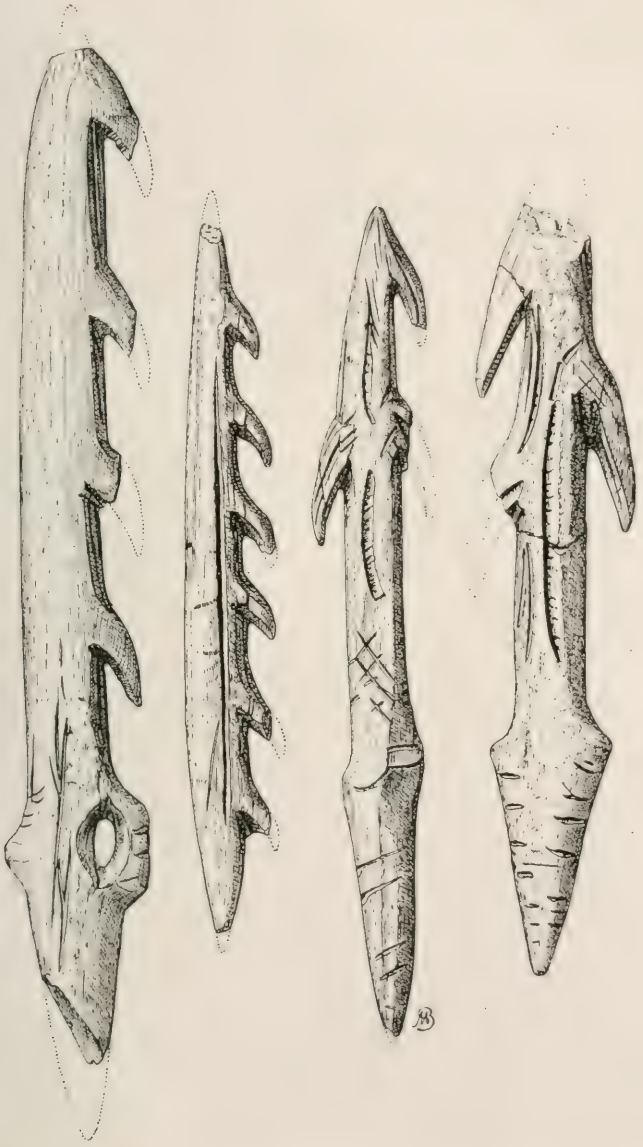


Fig. 12.—Arpones de asta de ciervo del magdaleniense superior.

Ocupación de la caverna por los paleolíticos.—Alguna horda cazadora del magdaleniense inferior encontraría la caverna ya rellena por

aluviones y el arroyo corriendo fuera, por el valle. En vista de las excelentes condiciones de habitabilidad de la amplia cueva, en ella se instalaron, y allí, alternando las épocas de ocupación con otras en que la caverna fuera abandonada, se sucedieron las generaciones y evolucionaron las civilizaciones del paleolítico superior; viéndose por los restos que constituyen la enorme masa de detritos que llenaban la caverna cómo el pueblo magdaleniense progresaba en la construcción de sus armas y utensilios, hasta culminar en el magdaleniense superior, período del mayor florecimiento artístico, y cómo después degeneraba en el arte con que labraban el asta de ciervo, para caer en la industria más basta de la época aziliense.

Fig. 13.—Arpón de asta de ciervo del aziliense.

Fig. 14.—Hojitas de dorso rebajado, de sílex, del aziliense.

Los climas cambiaron, y con los climas las faunas y las floras; una raza invasora, la neolítica, ocupó la caverna, y ésta siguió sirviendo de asilo a los hombres de las civilizaciones neolíticas y de los metales, incluso a los de la época del hierro, como lo indican las escorias que allí se han encontrado.

Cuando la caverna fué por primera vez habitada, existía en la región un clima más frío que el actual, que el conde de la Vega del Sella ha podido fijar, según reciente publicación, en unos 9° de temperatura media anual al nivel del mar, descendiendo

Fig. 15.—Disquitos raspadores, de sílex, del aziliense.

las nieves perpetuas en la cordillera cantábrica hasta los 1.800 metros de altitud, lo cual supone que toda la línea de cumbres constituía una barre-

ra de hielos, entre la cual y la costa vivían los pueblos del paleolítico superior que tantos restos han dejado en las cavernas cántabroasturianas.

Vida cazadora de los paleolíticos.—Del excelente refugio encontrado en el actual valle de Soto de las Regueras partirían para sus expediciones cinegéticas los cazadores trogloditas, mientras que en la caverna quedarían los pequeños, los viejos y las mujeres que no estuvieran en condiciones de tomar parte en la activa persecución de las grandes reses.

El estudio de los numerosos huesos de mamíferos que constituyen grandísima parte del relleno de la caverna permite juzgar cuál era entonces la fauna que sirvió de alimentación al hombre paleolítico durante la época última glaciar, fauna constituída entre otras especies por el bisonte y el uro o toro primitivo, la cabra montés y el rebeco, el ciervo y el gamo, el caballo salvaje y el jabalí, animales de todos los cuales existían restos en la caverna, si bien se advierte que las dos piezas de caza más abundantes eran el ciervo y el caballo, pues sus restos, especialmente los del primero, constituyen el ochenta por ciento del total de los restos óseos.

El examen de los huesos indica que los cazadores no se llevaban por lo general a la caverna las reses enteras, sino las partes fácilmente transportables, como son las patas con sus grandes masas carnosas y la cabeza, pues mientras que los huesos de estas regiones y los dientes son en extremo abundantes en el montón detrítico, en cambio son muy escasas las vértebras y las costillas; lo cual parece indicar que el tronco, y quizá ciertas vísceras, serían consumidos en pleno campo de caza, mientras que las otras porciones se transportarían al refugio donde aguardaba el resto de la horda.

Los sesos y las diversas partes de la cabeza eran, sin duda, consumidos como partes delicadas y exquisitas, siendo también muy apreciada la médula ósea, y así se advierte que, sin excepción, todos los huesos están partidos y fragmentados para extraer el tuétano con las finas espátulas de hueso, de las que se han encontrado diversos ejemplares.

Dicha substancia grasienta, mezclada con óxido rojo de hierro, constituiría una pintura que es muy probable usasen para pintarse el cuerpo, como hacen los salvajes actuales para librarse de los parásitos. Esta clase de pintura es la que serviría también para trazar en los muros de los antros misteriosos de las cavernas las figuras que allí se admiran al cabo de los largos milenios que fueron pintadas.

Fig. 16.—Arma labrada en asta de ciervo, formada por dos partes desarticulables.

Es de suponer que los paleolíticos fuesen excelentes tramperos, y varios de los dibujos y grabados de la época se han interpretado como representativos de trampas y redes. Pero el arco y e venablo eran las armas predilectas, y los ojeos (según indican diversas pinturas del Levante de España) la táctica de caza más general.

Las puntas de flecha y de azagaya, construídas de asta de ciervo, son los objetos que más abundaban en la cueva de la Paloma; las había de muchas formas y tamaño, de sección cilíndrica, cuadrangular o triangular, biseladas en la base o doblemente biseladas, y también con la base hendida, indicando diversos modos de ajustarse al astil. En estas excavaciones se ha encontrado la solución de las varillas terminadas en ambos extremos por un doble bisel: en uno de los niveles del magdaleniense medio apareció la larga punta de flecha que representa la figura 16; al lavarla en el arroyo inmediato y limpiarla advertí que se descomponía en dos mitades que encajaban perfectamente una en otra, como indica el dibujo adjunto, de tal modo que la parte basilar terminada en cada uno de los extremos por un doble bisel, se unía por una extremidad en la entalladura del astil, adonde estaría sujeta por fuerte ligadura, mientras que en el otro encajaba la restante mitad puntiaguda, adherida con algún mástic, o como quiera que fuese, pero de tal manera que al penetrar en la herida quedase dentro la parte puntiaguda, la cual, con los movimientos de la víctima, avanzaría cada vez más en el interior, produciendo nuevos destrozos hasta causar la muerte del animal o del hombre herido; arma diabólica que revela el espíritu cruel con que se manifiesta la humanidad en sus primeras épocas, poco diferente en este respecto de la actual, que tanta perfec-

ción ha alcanzado en el empleo de las balas explosivas, los gases asfixiantes y demás progresos y adelantos en el arte de matar y destruir.

En la cueva de la Paloma se han encontrado todas las fases de la fabri-

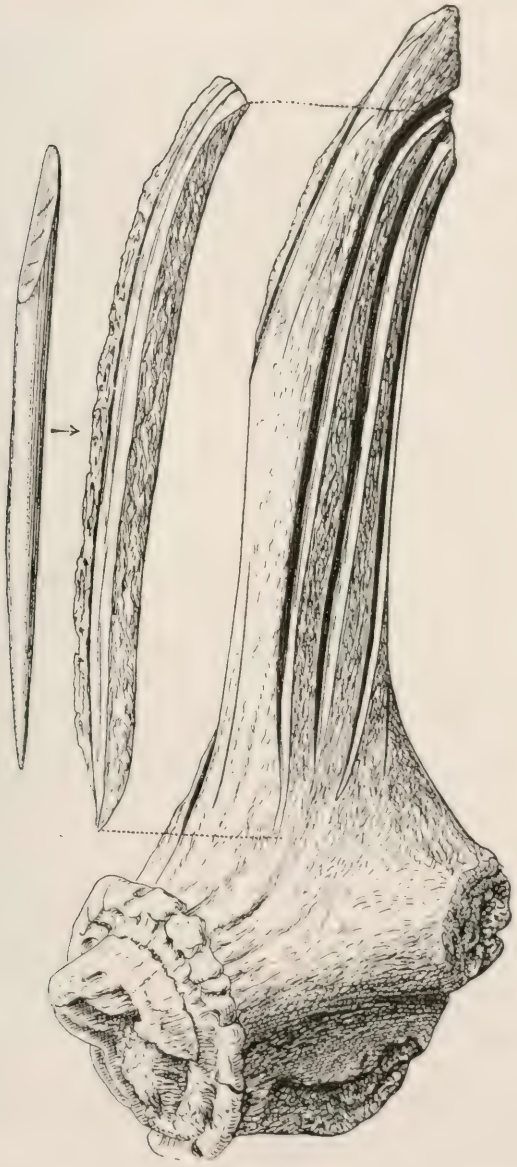


Fig. 17.—Pedazo de asta de ciervo con acanaladuras hechas con una hoja o buril de sílex, porción destacada y punta de flecha labrada en la esquirla separada.

cación de la punta de flecha y de venablo y en general de los punzones y utensilios cuya primera materia es el asta de ciervo.

La figura 17 explica mejor que una descripción detallada cómo valiéndose de una hoja y de un buril de sílex, en substitución de cuchillos e instrumentos de acero, se destacaba, mediante dos profundas incisiones paralelas que profundizaban hasta alcanzar la parte esponjosa del asta del ciervo, llegándose a obtener una tira de la parte cortical o compacta, porción que raspándola, alisándola y aguzándola se convertía en una fina y elegante punta de flecha, cuyos últimos toques consistían frecuentemente en marcarla con ciertas señales grabadas o adornarla con dibujos incisos.

Los huesos partidos y calcinados, los restos de carbones y cenizas y las piedras que formaron los hogares, donde el fuego confortable ardía en llamaradas que iluminaban la caverna; la abundancia de instrumentos y utensilios a medio hacer y la gran cantidad de lascas, residuo de la fabricación de los instrumentos líticos, nos indican que allí se estacionaría la horda, cuando después de una abundante cacería se tenía el alimento asegurado por unos días, y se entretenía el tiempo recomponiendo las armas, adobando las pieles o cosiéndolas mediante las finísimas agujas de hueso (fig. 18), probablemente enhebradas con una crin de caballo o una cuerda de intestino; se lascaba el pedernal o se trazaban los elegantes dibujos que a veces ornamentan los instrumentos o decoran los omoplatos y fragmentos de hueso de las piezas de caza; disfrutando del placer del fuego, mientras fuera del abrigado pórtico de la caverna silbaba el vendaval entre los grandes árboles del bosque y la tempestad tronaba en las alturas.

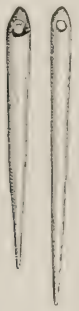


Fig. 18.—Agujas de hueso.

Nada sabemos de los instrumentos de madera que seguramente los paleolíticos emplearían; de la mayor parte de los utensilios de piedra nos es desconocido su uso y manejo. Tan sólo por analogía con los que emplean los australianos y otros pueblos salvajes de los tiempos actuales se puede conocer el probable empleo que harían los europeos prehistóricos de algunos de los utensilios de perdenal lascado, usado a falta del duro bronce y del hierro que tan tardíamente conoció la Humanidad.

Hipotéticamente expongo en los grabados 19 y 20 cuál podría ser la probable enmangadura del raspador en extremo de lasca del magdale-

niense y de la hojita de dorso rebajado del aziliense; instrumentos que tendrían su aplicación para la labra de la madera y del hueso y en las diversas manipulaciones y preparación de las pieles, tan necesarias para el abrigo en un clima frío y húmedo como el de la época glaciar, o para bolsas, vasijas y zurrones.

Fig. 19.—Probable enmangadura en madera del raspador de sílex.

La pintura y el adorno corporal.—Los hombres del paleolítico superior, como en general los pueblos salvajes de todas épocas, y aun los civilizados, han sido en extremo aficionados al adorno corporal y a complementar la indumentaria con adornos de muy variada índole.

En las excavaciones de la cueva de la Paloma se han encontrado en este respecto materiales muy interesantes. Se refieren unos a substancias colorantes y otros a objetos de adorno: respecto a las materias colorantes, aparecen en todos los niveles, con relativa abundancia, pedazos de almagre, o sea hematites roja y además las piedras que sirvieron para moler el mineral, que están teñidas e impregnadas de color rojo. También encontramos en los niveles ciertas masas de polvo mineral arcilloso de color rojo, que parecía amasado con una substancia grasienta, y que debido a la humedad constante de los niveles, ofrecía una gran plasticidad hasta el punto de prestarse a embadurnarse perfectamente la piel con tal substancia, resultando, en el sitio donde se aplicaba, una capa impermeable de color rojo que costaba gran trabajo quitar si no se utilizaba el jabón.

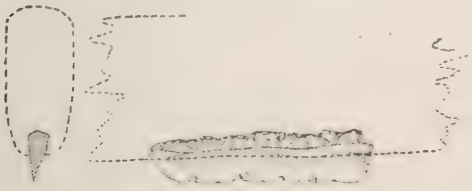


Fig. 20.—Probable enmangadura en madera de las hojitas de dorso rebajado.

Respecto a adornos, los más abundantes eran los caninos de ciervo perforados: como es sabido, este animal sólo posee dos de estos caninos rudimentarios en la mandíbula superior, que tienen forma aovada y raíz cónicoaplastada, la cual perforada hace del diente una tosca perla o adorno para empleado como colgante (fig. 21). En alguna cribada encontramos hasta una docena

de estos dientes, indicando quizá algún collar perdido entre el montón de detritos del nivel. Si tenemos en cuenta que para reunir dos perlas de éstas se precisaba matar un ciervo, se comprende que el regalo de un collar de unas docenas de tales perlas suponía numerosas hazañas cinegéticas: se adivinan en aquellas lejanas épocas y entre aquellas rudas gentes los idilios del eterno amor reinando soberano en la pareja humana desde los tiempos más primitivos.

El arte decorativo de los objetos y el representativo de animales.—En relación con la fabricación de pequeños utensilios y con el adorno corporal está el arte decorativo. Ya he dicho que se aprecia en los

Fig. 21.—Caninos de ciervo, perforados, para adornos.

materiales arqueológicos extraídos de la caverna una evolución progresiva en el arte con que están construídos los objetos de piedra y de asta de ciervo, desde el magdaleniense inferior, que presentan una patente tosquedad, hasta el magdaleniense superior, donde los arpones, punzones y puntas de venablo son de forma elegante y decorados con gusto frecuentemente. El arte del grabado se manifiesta no sólo en el aspecto decorativo mediante dibujos geométricos, sino también como arte representativo de animales.

En este último aspecto es notable la cabecita de cierva grabada con trazo firme y seguro en un fragmento de la diáfisis de un hueso y que representa en desarrollo la figura 22. El artista del magdaleniense medio que la trazó probablemente trataba de obtener una larga esquirla para fabricar una aguja, según parecen indicar las dos pro-

fundas incisiones paralelas que el hueso presenta, y en el mismo fragmento óseo trazó la cabecita de cierva de que acabo de hacer mención.

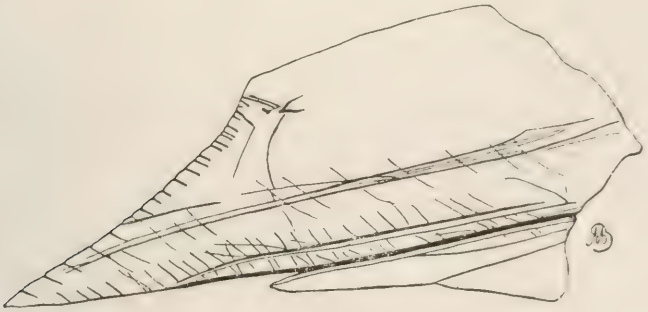


Fig. 22.—Cabecita de cierva grabada en un fragmento de hueso.

De un nivel del magdaleniense medio es el trozo de pizarra que representa la figura 23, en donde están grabados con cuatro trazos el tronco y las

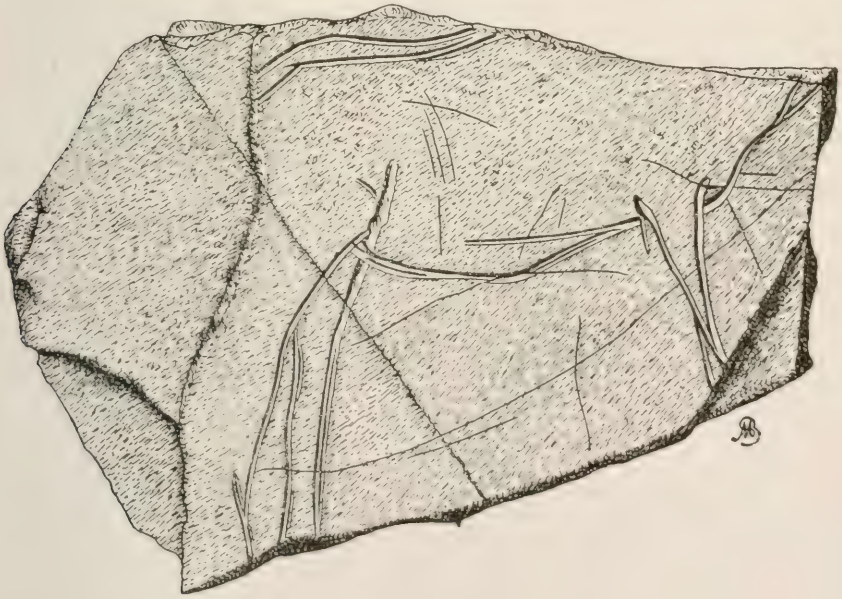


Fig. 23.—Fragmento de placa de pizarra con una figura incompleta grabada, de un mamífero.

patas de un animal, probablemente una cabra montés o un rebeco, según acusa la línea del pecho y la facies general del dibujo; faltando el fragmento

de pizarra correspondiente a la cabeza del animal, no podemos admirar esta parte del grabado ni determinar con seguridad a qué especie pertenece.

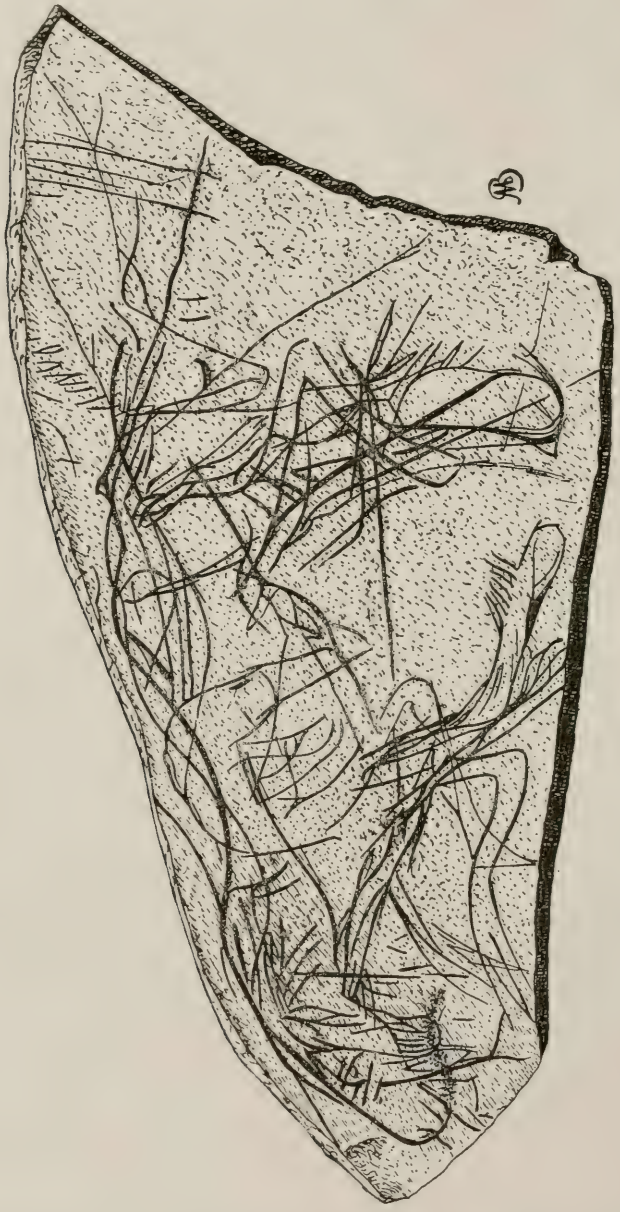


Fig. 24.—Placa de pizarra con grabados representando dos caballos, ocultando las figuras un conjunto de líneas incisas.

El ejemplar más interesante de las pizarras grabadas halladas en los niveles de la cueva de la Paloma es el que reproduce la figura 24. Está

Fig. 25.—Caballo al galope representado en la placa de pizarra de la figura anterior.

Fig. 26.—Caballo en reposo representado en la placa de pizarra de la figura 24.

entera y en ella sólo se percibe a primera vista un conjunto confuso y enmarañado de líneas incisas, vislumbrándose ciertos trazos que parecen

Fig. 27. Conjunto de líneas incisas que ocultan y enmascaran a los caballos de las figuras 25 y 26.

representar un cuadrúpedo corriendo. Si pacientemente se examina el conjunto y se van escogiendo líneas que completen un dibujo, eliminan-

do otras que lo enmascaran, se llega a obtener mediante calco, fácil de seguir en la pizarra adaptándola un papel transparente, no una, sino dos figuras, que son las que indican los grabados que acompañan: una (figura 25), que representa un caballo en veloz carrera; otra (fig. 26), que coincide con la anterior por la línea del dorso, representa otro caballo parado en actitud tranquila; la figura 27 corresponde al conjunto de líneas de la placa de pizarra, eliminando las que componen los caballos grabados.

Ambas figuras son un portento de expresión, realismo y vida; en la primera está sorprendido un momento del galope con una veracidad insuperable; en la segunda, la expresión del reposo no es menos verdadera. El artista que con tanta seguridad de pulso trazó ambas figuras tenía bien fija en su memoria la imagen de estos animales, a los que tantas veces sorprendió en las continuas correrías a que constantemente se dedicaba en su activa vida de cazador.

Esta pizarra grabada apareció en uno de los niveles correspondientes al magdaleniense medio, y la considero de un valor grande, aparte del artístico, porque permite fijar con precisión la edad de las figuras que constituyen el lienzo de pared que existe en el salón de la cercana caverna de la Peña de Candamo, en donde se han grabado a gran tamaño, a veces del natural, un conjunto de figuras representando toros, bisontes, caballos, cabras monteses, ciervos, gamos y rebecos, que, como en la pequeña pizarra de la caverna de la Paloma, forman un conjunto enmarañado y laberíntico, que puede apreciarse en las fotografías y en los dibujos que ilustran mi Memoria acerca de la caverna de la Peña de Candamo. Esto, unido a coincidencias de estilo y técnica, me lleva a suponer que fueron los mismos hombres de la época magdaleniense los que grabaron la pequeña pizarra de la cueva de la Paloma y el gran lienzo de pared del salón grande de la caverna de la Peña de Candamo; quizá la misma mano que dibujó en la pizarra dibujó en el muro de la espelunca. Ambas obras artísticas tendrían análoga significación de índole religiosa, y es muy posible que la horda paleolítica de la Paloma se congregase en la Peña de Candamo para sus ritos y ceremonias de carácter mágico en relación con la caza y para conjurarla cuando tendía a desaparecer y agotarse en el país, amenazando su extinción sumir en los horrores del hambre al pueblo que de ella vivía.

Ya he indicado que los niveles estériles formados lentamente por la acumulación del polvo y los arrastres de las lluvias, y en los que apenas

se encuentra algún indicio de la estancia del hombre en la caverna, señalan la época en que el refugio troglodítico fué abandonado por los cazadores. A veces una epidemia ahuyentó a los supervivientes del lugar donde el espíritu del mal causó sus estragos; otras veces fué la caza, que por una epizootia disminuyó en extremo, o por una persecución demasiado activa se ahuyentó de la región, y entonces la horda abandonó el refugio en persecución de la caza que se alejaba.

El espíritu supersticioso de los trogloditas; los amuletos.—Es bien sabido que los pueblos salvajes son en alto grado supersticiosos, y gran número de objetos encontrados en los niveles paleolíticos no tienen otra explicación sino la de haber servido de amuletos, tener una significación de carácter mágico o de hechicería y en general carácter supersticioso.

En esta caverna de la Paloma se ha encontrado un ejemplar de los llamados *bastones de mando, bastones perforados, varillas mágicas,* etc., cuyo fin y utilidad es muy dudoso y discutido. Consisten estos objetos en un candil o un largo fragmento de asta de ciervo o de reno con varias perforaciones y por lo general decorados con diversas figuras de animales y de signos. El encontrado en la cueva de la Paloma es de los más toscos en su clase, pues no está decorado, y es el que representa la figura 28.

Fig. 28.—Varilla perforada construída con un candil de ciervo procedente del magdaleniense medio.

Entre las interpretaciones de su uso, la que más satisface es la que los considera con un significado análogo al de la legendaria varita de virtudes de los hechiceros y nigromantes.

En los niveles del magdaleniense y aun del aziliense se han encontrado unos huesecillos que a primera vista parecen tallados intencionalmente, pues se reconoce en ellos una cara estrambótica y grotesca, de nariz disforme (fig. 29), del tipo de ciertas cabezas grabadas en algunas cavernas francesas y españolas como Les Combarelles y Altamira.

No se trata de nada de esto, sino de falanges terminales de las patas de buitres o de otras grandes rapaces pero el hecho de que sólo sean

estos núcleos óseos de las uñas de tales aves carnívoras, sin más resto alguno esquelético, lo único que de ellas se encuentra en los niveles del magdaleniense de las cavernas asturianas, me lleva a suponer que pudieran constituir tales huesecillos una especie de amuleto, tanto por la forma extraña que tienen como por la asociación que existe entre las vultúridas y los grandes mamíferos, pues constituyendo éstos el alimento de aquéllas, viven ambos grupos de animales en los mismos lugares. Así, actualmente, son abundantes los buitres en las regiones ganaderas de Extremadura, donde el autor de este trabajo los observó, de muchacho, bien de cerca, ahitos de carnaza y torpes para emprender el vuelo, atiborrados de carroña. Lo mismo que en la depresión del Barbate, en la provincia de Cádiz, donde los veíamos hace algunos años, posados por grupos numerosos y en actitudes heráldicas, en la cresta de los altos tajos que rodean a la extensa planicie donde pastaban numerosas manadas vacunas, ovinas, etc., en espera del festín de la res muerta o de los despojos que los pastores abandonan. Todo esto viene a cuento de que puede admitirse como probable que en el espíritu supersticioso de aquellos hombres primitivos se estableciera una asociación de ideas entre la garra del buitre y la res de caza, y el pequeño objeto pudiera ser considerado como un amuleto en relación con la caza y la abundancia o escasez de ésta, pues la abundancia de buitres indicaba gran cantidad de piezas venatorias y viceversa.

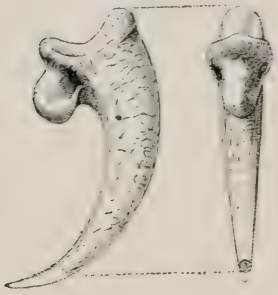


Fig. 29.—Falange terminal de la pata del buitre, probable amuleto de la época paleolítica.

En los niveles del magdaleniense superior, y con mayor abundancia en el del aziliense, se hallaron también dientes humanos aislados y, lo que es más singular, pedazos de maxilar con molares implantados en el fragmento óseo. Estos restos fueron los únicos del esqueleto humano que se encontraron repartidos por diversos sitios del yacimiento y en distintos niveles, lo cual excluye toda suposición de enterramiento o de proceder de la fragmentación de algún cráneo, pues cada diente de los encontrados y cada pedazo de maxilar corresponde a cráneo distinto; lo cual me lleva a suponer que es muy probable que estos pequeños y singulares restos humanos tuvieran también alguna significación especial en relación con dicho género de ideas mágicas, de hechicería, etc.

El más antiguo instrumento músico.—En la parte superior del magdaleniense se encontró un objeto singular, que es el representado en la figura 30. Consiste en un fragmento de costilla de un animal de mediana talla, con el que se construyó un silbato. Cuando, limpio de la tierra que lo impregnaba, lo hice sonar, sentí gran emoción al considerar que aquel insignificante y rudimentario instrumento músico volvía a emitir su agudo sonido al cabo de no menos de doce mil años que había permanecido mudo, enterrado entre el montón de detritos de la caverna prehistórica.

Fig. 30.—Silbato construído con un fragmento de costilla.

No es la primera vez que se encuentran en las excavaciones silbatos de edad paleolítica; de los niveles magdalenienses de las cavernas francesas proceden falanges de reno con un agujero hecho intencionalmente que las convierte en silbatos; pero ninguno conozco como el de la cueva de la Paloma.

¿Usaban los cazadores prehistóricos de Asturias este instrumento, o, teniendo en cuenta la insignificancia de la pieza arqueológica encontrada, se trata simplemente de un objeto de capricho? ¿Quién sabe si algún fiero y rudo cazador no entretuvo sus ocios en la caverna, construyendo plácido y amoroso el instrumento músico que llenaría de júbilo al pequeñuelo para quien fuese destinado?

Enterramientos en la caverna.—De restos humanos, aparte de los mencionados, que pudieran dar luz acerca de los caracteres antropométricos de los pueblos de que me vengo ocupando, nada en concreto descubrimos en la caverna. Si se sabe que corresponden a la llamada raza de Cromagnon es por el estudio de los esqueletos encontrados en otras cavernas.

En los niveles neolíticos existían enterramientos y se encontraron esqueletos; pero los ilusos buscadores del tesoro los destrozaron, y sólo recogimos algún que otro hueso largo que no interesan para nuestro trabajo actual.

Tan sólo del paleolítico encontramos, correspondiendo al nivel aziliense y dentro en parte de la zona del magdaleniense, algunos huesos de niño. Se realizó el hallazgo la víspera de la llegada del Sr. Cajal al campamento, por lo que suspendimos los trabajos en el sitio donde encontra-

mos el enterramiento esperando la venida del maestro, que al día siguiente llegó, y apenas descansado cogió animosamente una herramienta y con gran entusiasmo trabajó con nosotros en la exhumación; pero bien poca cosa obtuvimos, pues el tierno esqueleto no había resistido a la decalcificación y estaba casi deshecho, en forma tal que no permitía obtener deducción concreta alguna, y sólo pudimos comprobar que se trataba de un niño de muy pocos años, con la primera dentición sin renovar.

La caverna que abrigó otras veces al amor y a la alegría, indicada por los adornos y tantos restos de los festines celebrados al suave calor de las fogatas, fué también el recinto donde el drama se albergó; quizá la misma mujer que recibió del cazador de caballos y de toros salvajes el presente del collar de caninos de ciervo, vió desolada y triste morir en sus brazos al fruto de su amor.

El dolor humano, en todos tiempos y en todas épocas, siguió al placer, y la alegría y la pena se sucedieron en eterno giro y en perpetuo variar, desde que la Humanidad alboreó en los tiempos pleistocenos hasta que la especie humana se extinga en la eterna mutación a que están sujetos los seres biológicos y los mundos.

MODO DE VENCER UNA DIFICULTAD TÉCNICA EN LA REACCIÓN WASSERMANN

POR

J. MOURIZ

Director del Laboratorio del Hospital Provincial de Madrid.

Es la reacción de Wassermann un método de diagnóstico tan excelente, y su importancia médica y social tan grande, que justifica cuanto se haga para darle aquellas condiciones de seguridad que permitan conceder a sus resultados el valor que merece.

Su técnica, sin ser complicada para quien esté familiarizado con la práctica serológica, es, sin embargo, lo suficientemente enrevesada para que manejada por personas inexpertas pueda dar resultados erróneos.

En otras partes, ante la posible trascendencia de sus resultados, se centraliza su práctica a los sitios de garantía, y no se permite sean utilizados por nadie reactivos que no lleven el control del Estado. Pero, por desgracia, sería mucho pedir esto en una nación donde todavía no se hace nada que garantice al médico y al ciudadano la bondad de los sueros curativos que circulan por el comercio.

Hay en la reacción de Wassermann dos elementos que son la llave de todo, a los que hay que prestar la atención debida: el *antígeno* y el *complemento*.

La idea de que la reacción de Wassermann sea específica en el sentido de inmunidad es cosa que está ya ha tiempo fuera de toda duda, desde que se ha visto que no sólo los supuestos antígenos específicos, sino los órganos de animales normales y hasta antígenos artificiales, como el de Sachs y Rondoni, sirven perfectamente para el diagnóstico serológico de la sífilis. En las últimas décadas se han introducido en la práctica y admitido por casi todos los investigadores, como excelentes, los antígenos colesterinizados. El manejo de éstos, y sobre todo el comportamiento del complemento con los mismos, ha sido el motivo del presente artículo. Quien los utilice se habrá visto sorprendido muchas veces con que un

complemento valorado previamente en mezcla con amboceptor y hematíes es fijado al hacer la reacción Wassermann por el *antígeno*, sin necesidad del suero del enfermo; es decir, que una cantidad de antígeno, confirmado en su título numerosas veces con otros sueros de cavias que se comportaron como buenos, al mezclarse con el que se comporte mal es fijado espontáneamente el complemento e inhibe totalmente la hemolisis, aun a dosis muy bajas.

Aclararemos esto. Supongamos que hemos admitido como dosis utilizable de complemento, en valoración previa, 1 c. c. de la dilución al 1 por 10 ó correspondiente fracción del mismo. Con esto procedemos a la valoración del amboceptor hemolítico, que puede hacerse del modo siguiente:

Cuadro I.

Tubos	Amboceptor hemolítico	Solución fisiológica	Hematíes al 5/100	Complemento al 1/10	Resultados
1	1,5 c. c. de dilución 1/1500 = a 0,5 c. c. al 1/500	0,00 c. c.	0,5 c. c.	0,5 c. c.	Completa hemolisis
2	1,0 c. c. de dilución 1/1500 = a 0,5 c. c. al 1/750	0,5 —	0,5 —	0,5 —	— —
3	0,75 c. c. de dilución 1/1500 = a 0,5 c. c. al 1/1000	0,75 —	0,5 —	0,5 —	— —
4	0,50 c. c. de dilución 1/1500 = a 0,5 c. c. al 1/1500	1,00 —	0,5 —	0,5 —	— —
5	1,50 c. c. de dilución 1/6000 = a 0,5 c. c. al 1/2000	0,00 —	0,5 —	0,5 —	— —
6	1,00 c. c. de dilución 1/6000 = a 0,5 c. c. al 1/3000	0,50 —	0,5 —	0,5 —	— —
7	0,75 c. c. de dilución 1/6000 = a 0,5 c .c. al 1/4000	0,75 —	0,5 —	0,5 —	Casi completa hemolisis.
8	0,50 c. c. de dilución 1/6000 = a 0,5 c. c. al 1/6000	1,00 —	0,5 —	0,5 —	Fuerte hemolisis.
9	0,00	1,50 —	0,5 —	0,5 —	Ni indicios de hemolisis.

Como al hacer la reacción tendremos un volumen total de 2,5 c. c. tomaremos las diluciones del cuadro I, y por consiguiente la dilución límite será el 1/3000.

Pues bien: un antígeno colesterinizado, valorado y confirmado en su título con centenares de sueros sifilíticos, se nos ha mostrado sin la menor acción inhibitoria a la dosis de 1 c. c. con solo cuatro dosis de amboceptor hemolítico, siempre que se tienen buenos complementos. Veamos lo que pasa con complementos de acción inhibitoria, cosa extraordinaria-

mente frecuente, principalmente cuando no se puede tener a los animales en las mejores condiciones higiénicas.

El cuadro II lo expresa bien claramente:

Cuadro II.

Suero de cavia cuyo complemento es fijado espontáneamente por antígeno colesterinizado [1].

Tubos	Extr. alcohól. dil. de antig. colestirinizado	Solución fisiológica	Complemento al 1/10	Una hora y cuarto en estufa a 37° C	Amboceptor hemolítico 40 dosis = 1/75	Hematíes al 5/100	RESULTADOS
1	1,00 c. c.	0,00 c. c.	0,5 c. c.		0,5 c. c.	0,5 c. c.	No hay hemolisis
2	0,80 —	0,20 —	0,5 —		0,4 —	0,5 —	— —
3	0,60 —	0,40 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	— —
4	0,50 —	0,50 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	— —
5	0,40 —	0,60 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	— —
6	0,30 —	0,70 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	— —
7	0,20 —	0,80 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	— —
8	0,10 —	0,90 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	— —
9	0,05 —	0,95 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	— —
10	0,025 —	0,098 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	Fuerte —
11	0,010 —	0,099 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	Casi comp.
12	—	1,00 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	Completa —

La sola inspección del cuadro II y su llamada nos indica la dificultad en que se encuentra uno para proceder a la práctica de la reacción Wassermann, si se fía sólo de la valoración del complemento y del amboceptor aisladamente. Porque esto nada nos dice con seguridad respecto a la cantidad de amboceptor hemolítico que hemos de tomar en la segunda fase de la reacción. Tomar 3-5 dosis es exponerse a que no haya hemolisis más que en los tubos correspondientes a los testigos del suero de los enfermos (sin antígeno), y tomar 40 ó 50 es correr el riesgo de que la hemolisis sea total y rápida y no podamos apreciar las gradaciones correspondientes a hemolisis parciales, perdiendo de este modo la reacción toda su fineza.

No se puede pensar en resolver esta dificultad aumentando la concentración del suero de cavia, porque si bien con ello aumenta la cantidad de substancia hemolítica del mismo, paralelamente crecen también las substancias inhibitorias, que todo lo entorpecen. Nosotros hemos vencido

[1] Este mismo antígeno, en la cantidad de 1 c. c. y con sólo 4 dosis de amboceptor hemolítico, no muestra la menor acción inhibitoria, con buenos complementos.

esta dificultad hace ya ocho años, haciendo la valoración del complemento en *mezcla con los antígenos*. No nos cansaremos en insistir sobre la absoluta necesidad de la valoración del complemento en mezcla con los antígenos todas y cada una de las veces que se haga la reacción. Quien tal haga se verá compensado del esfuerzo y podrá dar los resultados con toda tranquilidad. Esta valoración la hacemos tomando una cantidad constante de complemento averiguada en valoración previa, que se mezcla con otro volumen igual de antígeno, y conserva la mezcla en estufa una hora. Aparte, y metiéndola al mismo tiempo en estufa, se hace otra mezcla de hematíes y cantidades decrecientes de amboceptor hemolítico. Pasado el tiempo se añade a esta mezcla la de antígeno y complemento, y se observa la hemolisis de tiempo en tiempo. La cantidad necesaria de amboceptor para conseguir hemolisis total es la que debe tomarse, como *minimum*, para la práctica de la reacción. Con objeto de evitar, al hacer la reacción, que haya un exceso de complemento o que falte, se hace también la valoración del complemento aisladamente en mezcla con amboceptor y hematíes; pero bien entendido que esta valoración no excluye jamás la anterior en mezcla con antígeno.

La convicción de que esta dificultad no dependía de menor cantidad de complemento en el suero de los cavias, y teniendo presente los doctrinales estudios de Ehrlich y Morgenroth, sobre hemolisinas, nos hizo pensar en que la clave de la cuestión estaba en la cantidad de amboceptor. En Alemania y en los Estados Unidos hacen aproximadamente igual, y hoy es ya cosa generalmente admitida ese modo de proceder.

Pero no es esa dificultad la que más nos ha preocupado, por ser relativamente fácil vencerla, sino la causa de la misma. ¿Qué pasa en los animales para que sus sueros se comporten de tan distinto modo? ¿A qué es debido que el suero de unos cavias no fijen espontáneamente los antígenos y otros sí?

Pensando sobre el asunto y sin abundante literatura sobre la cuestión que nos guiara nos inclinamos a admitir una de estas dos causas: o el suero de estos cavias tiene poco complemento y no hay tal fijación sino incapacidad del mismo para vencer la acción inhibitoria de los extractos, o es que hay alguna alteración en el organismo de los animales, probablemente de orden metabólico, por razón de edad, época de celo, alimentación, condiciones higiénicas de vida, etc., generadora de determinada substancia existente en el suero de los cavias, que con los elementos lipoideos de

los extractos determinan la inhibición, y que llega a ser lo pronunciada que hemos visto en el cuadro II, cuando los extractos contienen colesterina.

La primera hipótesis hay que desecharla. Y no porque no sea cierto que es variable el contenido en complemento del suero de los cavias, sino porque sus oscilaciones no llegan a tal cuantía. Los cuadros I y II nos lo demuestran claramente. Además, el mismo complemento que funciona mal en la reacción Wassermann sirve perfectamente en otras reacciones de desviación de complemento, como la de Weinberg, por ejemplo. Finalmente, y para convencernos por completo de que no es defecto en complemento la causa de este fenómeno, hicimos un examen sistemático del complemento malo con distintos antígenos sifilíticos y con cantidades diferentes de amboceptor. Como su exposición sería demasiado larga, nos limitaremos a sacar de nuestros protocolos los siguientes resultados:

Cuadro III.

Complemento malo y antígeno de hígado sifilítico, sin colesterina.

Tubos.	Extr. alcohól. diluido	Solución fisiológica	Complemento al 1/10	Una hora y cuarto en estufa a 37° C.	Amboceptor hemolítico 20 dosis	Hematies al 5/100	Resultados	
1	1,00 c. c.	0,00 c. c.	0,5 c. c.		0,5 c. c.	0,5 c. c.	No hay hemolisis.	
2	0,80 —	0,20 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—
3	0,60 —	0,40 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	Moderada	—
4	0,50 —	0,50 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	Fuerte	—
5	0,40 —	0,60 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	Completa	—
6	0,30 —	0,70 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—
7	0,20 —	0,80 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—
8	0,10 —	0,90 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—
9	0,05 —	0,95 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—
10	0,025 —	0,97 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—
11	0,010 —	0,99 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—
12	—	1,00 —	0,5 —		0,5 —	0,5 —	—	—

Si se comparan los cuadros II y III se ve, aun dentro de los extractos sifilíticos, más tendencia a la fijación en los que tienen colesterina, pues mientras que uno inhibe completamente a la dosis de 0,05 c. c. y con 40 dosis de amboceptor hemolítico, el que no tiene colesterina inhibe también (con complementos buenos no inhibe a la dosis de 1 c. c. y con 4 dosis de amboceptor), pero mucho menos, 0,4 c. c. con 20 dosis de amboceptor, ya no inhibe la hemolisis.

Demostrado que no es la causa única el defecto en la cantidad de complemento, hay que estudiar la otra posibilidad, la alteración metabólica en el organismo de los cavias. Probar esto con todo rigor científico es cosa muy difícil en el estado actual de nuestros conocimientos bioquímicos, porque desconocemos todavía por completo la constitución química de los albuminoides. Sin embargo, la cosa merece la pena de ser estudiada, tanto y más que por el interés práctico, por su importancia doctrinal para la teoría de la reacción Wassermann.

El plan de trabajo nos lo hemos dividido en dos partes: una, fácil, grosera, de pura observación; otra, fina, de rigor científico, en la que la química ha de jugar su principal papel.

Como hasta ahora no hemos podido hacer más que la primera, expondremos sus resultados, dejando la otra para un trabajo final.

En la práctica diaria del método de desviación del complemento hemos podido observar que los animales tenidos sin acceso directo al aire libre, en un desván por ejemplo, dan peor complemento que los tenidos en jardín y bien cuidados. (Cuadro IV.)

Cuadro IV.

A. Cobayas criados en desván poco ventilado.—*B*. Cobayas criados en jardín. Ambos la misma alimentación de forraje y grano.

A.			*B*.		
Cobayas	Antígeno	Complemento	Cobayas	Antígeno	Complemento
Núm. 701	Colesterinizado	Malo [1]	Núm. 713	Colesterinizado	Bueno
— 702	—	—	— 714	—	—
— 703	—	—	— 715	—	—
— 704	—	—	— 716	—	—
— 705	—	—	— 717	—	—
— 706	—	—	— 718	—	—
— 707	—	—	— 719	—	—
— 708	—	—	— 720	—	—
— 709	—	Regular	— 721	—	—
— 710	—	Bueno	— 722	—	Malo
— 711	—	Malo	— 723	—	—
— 712	—	—	— 724	—	Regular

Vemos en el cuadro IV cierta irregularidad, pues ni todos los mantenidos en malas condiciones higiénicas son malos, ni los de *B* son buenos,

[1] Decimos malo al complemento con propiedades inhibitorias tan pronunciadas que ni 40 y más dosis de amboceptor logran vencerlas; regular, al que necesita de 10-20, y bueno, al que con 3-5 funciona bien.

lo cual indica que el hecho de tener los animales en desván no basta por sí solo para que todos los cavias den mal complemento. En el curso de las pruebas observamos que el detalle del tamaño de los animales tiene también su importancia.

CUADRO V.

A. Cavias de 200-400 gramos y mantenidos en buenas condiciones higiénicas.
B. — más de 500 — — — — —
C. — de 200-400 — — en malas —
D. — más de 500 — — — —

En todas estas pruebas se ha usado siempre antígeno colesterinizado.

A.			*B.*			*C.*			*D.*		
Cavias	Peso — *Grs.*	Compl.	Cavias	Peso — *Grs.*	Compl.	Cavias	Peso — *Grs.*	Compl.	Cavias	Peso — *Grs.*	Compl.
N.º 751	215	Bueno	N.º 820	550	Bueno	N.º 785	235	Bueno	N.º 720	650	Malo
— 752	295	—	— 821	750	Malo	— 786	296	—	— 721	695	—
— 753	352	Regular	— 824	610	Regular	— 787	355	Regular	— 722	715	Regular
— 754	270	Bueno	— 827	590	—	— 788	370	Malo	— 723	680	Malo
— 755	305	—	— 828	745	Malo	— 789	215	Bueno	— 724	595	—
— 756	285	—	— 829	715	Regular	— 790	295	—	— 725	780	—
— 757	318	—	— 830	685	Bueno	— 791	390	Regular	— 726	790	—
— 758	210	—	— 831	595	—	— 792	255	Bueno	727	718	-
— 759	290	—	— 832	685	—	— 793	395	Regular	— 728	685	Regular
— 760	390	—	— 834	650	Regular	— 794	410	Malo	— 729	745	Malo

Se ve que las condiciones higiénicas en que los animales vivan, así como su tamaño, son cosas de gran importancia.

Aunque no basta por sí solo ninguno de estos datos para producir la alteración en el suero de los cobayas, cuando coinciden puede afirmarse casi con toda seguridad que el complemento ha de ser bueno o malo. Como que en nuestro laboratorio dedicamos solamente para el Wassermann animales pequeños, dejando los grandes para otras desviaciones de complemento. Hay otros puntos, como el de las extracciones de sangre, infecciones que padezcan, como tuberculosis por ejemplo, alimentación a que se hallen sometidos, etc., que también influyen y que por no alargar demasiado este artículo reservamos para otro. Pero aun conocido todo esto, que incluimos en la parte primera de nuestro plan de trabajo, no habremos resuelto más que la parte de importancia en la práctica diaria de la reacción, pues queda en pie la fundamental, la teórica, que es poder determinar la substancia química producida por la alteración en el metabolismo de los animales. Esto requiere un estudio sistemático de los elementos químicos de la sangre, cualitativo y cuantitativo, que llevaremos a cabo utilizando métodos micro y macroquímicos.

El asunto lo consideraremos de gran importancia, no solamente porque con una determinación química podríamos diferenciar los complementos buenos de los malos, sino porque toda la luz que en este punto se obtenga contribuirá a esclarecer lo relacionado con la teoría de la reacción Wassermann.

Conclusiones.

1.ª En la reacción Wassermann, y sobre todo si se usan antígenos colesterinizados, no hay que conformarse con las valoraciones aisladas de amboceptor y complemento; debe hacerse siempre, a diario, la del *complemento en mezcla con antígeno y en tantas series como antígenos se empleen.*

2.ª Deben elegirse animales que no pasen de 400 gramos; tenerlos en buenas condiciones higiénicas y que no sean utilizados para otros fines.

EL PAPEL DE LOS ADRENES EN LAS GLUCOSURIAS DE ORIGEN BULBAR

POR

J. NEGRÍN

Del Laboratorio de Fisiología de la Junta
para Ampliación de Estudios.

En este trabajo se desea exponer sumariamente el estado del problema que el título enuncia, intercalando las aportaciones con que el autor y colaboradores han intentado contribuir a su dilucidación. Inéditos aún la mayor parte de estos datos, no se ha querido, sin embargo, hacer más que una breve reseña y un somero comentario sobre ellos, por estimar que deben ser tratados aparte *in extenso*, desenglobándolos del conjunto, a fin de que éste no pierda su unidad.

Las explicaciones dadas a la glucosuria provocada por lesiones o excitaciones del bulbo admiten, unas, un mecanismo puramente nervioso, otras, la intervención de un factor endocrino.

La cuestión planteada en estos términos tiene, aparte de su interés particular, el que encierra por su relación con las discusiones acerca de si la médula suprarrenal desempeña normalmente un papel activo, o si ha de ser considerada tan sólo como un órgano excretor de adrenalina, substancia que iría vertiendo en la sangre en cantidad insuficiente para producir efecto fisiológico alguno y con el único fin y resultado de ser eliminada. Esta es, en concreto, la teoría propuesta y sostenida por Gley, que ha hallado acogida entre algunos fisiólogos y patólogos y que está en contraposición con la idea de los que consideran al adrén como un órgano incretor.

Como se ve, puede tener un carácter decisivo, en pro o en contra de una de estas teorías, el averiguar si los centros nerviosos que regulan el nivel del azúcar sanguíneo, y cuya hiperactividad puede motivar un aumento de la glucemia, obran por acción directa sobre el hígado, movilizando sus reservas de glucógeno, o si, por el contrario, su actuación es

mediata, interviniendo la substancia cromófila suprarrenal, cuya excitación originaría una descarga de adrenalina.

Históricamente corresponde la prioridad a la teoría neurógena. Cuando Cl. Bernard descubrió en 1849 los efectos glucosúricos de la punción del suelo del cuarto ventrículo no existía siquiera la posibilidad de dar más explicación que el admitir una acción directa del sistema nervioso sobre el hígado. Es más, Cl. Bernard, como él mismo indica (1855), no fué conducido a este descubrimiento por puro azar, sino persiguiendo una idea que, si bien luego resultó equivocada, le sirvió de guía hasta el momento en que se manifestó incompatible con los hechos. Y esta idea era la de que siendo el hígado un órgano secretor de materia azucarada, y ejerciendo el sistema nervioso una influencia aceleradora o depresora sobre las funciones de todos los órganos de secreción, había que pensar en que este caso particular de la secreción hepática estaría sometido a las mismas normas que las restantes secreciones. A fin de averiguarlo, seccionó ambos pneumogástricos a un animal, encontrando que la secreción glucogénica del hígado se interrumpía. Intentó entonces producir el efecto inverso, y como la excitación galvánica de dicho nervio no le diera el resultado esperado, pinchó en la región de su origen bulbar, consiguiendo así provocar una diabetes temporal.

Sin embargo, pronto se convenció Cl. Bernard de que no era el pneumogástrico la vía aferente, al observar la constancia de la glucosuria por *piqûre*, aun después de la doble vagotomía. En cambio, la sección de la médula espinal *por encima de los filetes simpáticos que marchan al hígado* impedía la aparición de glucosa en la orina, llegando a localizar así la vía centrífuga en los nervios esplácnicos. Eckhard, más tarde (1863), demostró que la doble esplacnicotomía suspende los efectos glucosúricos subsiguientes a la excitación del centro diabetógeno bulbar.

Para Bernard y Eckhard, así como para Moss, Schiff y la generalidad de los fisiólogos de la época, la diabetes por *piqûre* era un simple efecto de la acción vasomotora de los esplácnicos sobre el hígado. La repleción sanguínea de este órgano incrementaría la conversión de glucógeno en azúcar.

La intervención endocrina fué sospechada primeramente por Blum en 1901. Este autor escribía: «La diabetes suprarrenal tiene una gran semejanza con la producida por *piqûre*, de la cual habría que investigar si no obra sobre el hígado a través de los adrenes.»

De entonces acá se han ido acumulando una serie de hechos que

hablan a favor de la presunción de Blum, ya convertida en teoría, sin que, no obstante, haya llegado a ser unánimemente aceptada.

A continuación exponemos y analizamos los argumentos favorables y adversos a la teoría adrenal; pero antes de continuar conviene señalar la dificultad inherente a la interpretación de la mayoría de ellos, porque los efectos que se observan después de excitar los esplácnicos son considerados por unos autores como puramente nerviosos y los estiman otros como debidos a una descarga de adrenalina.

Se corre, por lo tanto, el riesgo de trasladar la discusión a un terreno ajeno al que directamente nos interesa.

Sin pretender resolver ahora esta cuestión previa adelantaremos que, a nuestro juicio, existe una diferencia esencial entre los efectos de la excitación del esplácnico, según que el animal conserve o no sus suprarrenales.

La solución experimental de nuestro problema puede ser dada por la demostración de uno de estos puntos:

I. Imprescindibilidad de la presencia de los adrenes para que la glucosuria se produzca.

II. Aumento de adrenalina en la sangre circulante.

III. Disminución suficiente del contenido de adrenalina en la médula suprarrenal.

IV. Aparición en el organismo del animal de aquellos síntomas que revelan una excitación de las terminaciones nerviosas del simpático por la adrenalina.

V. Existencia de cambios funcionales de los adrenes que acusen una hiperactividad.

Los resultados de los experimentos referentes a cada uno de estos apartados no son siempre lo suficientemente unívocos para que se haya producido la unanimidad de interpretación deseable.

Veamos, en el orden indicado, qué es lo que debe considerarse como firmemente adquirido y qué puntos requieren un mayor afianzamiento.

Efectos de la adrenectomía sobre la glucosuria por «piqûre».

André Mayer (1906) encontró que la extirpación de ambas suprarrenales en el conejo impide la producción de glucosuria por *piqûre*.

Merece hacer hincapié sobre el hecho de que la técnica de la adre-

nectomía influye grandemente en el valor que deba dársele a esta clase de experimentos. Y ello por varias razones. Ha de ser, en primer término, completa la extirpación. Debe procurarse, sobre todo si se trata de experimentos agudos, que no haya lesiones que desvirtúen la limpieza de los resultados, por lo cual es preferible hacer las intervenciones por vía extraperitoneal. En los experimentos crónicos, en los cuales la extirpación de ambos adrenes no se hace en una sola sesión, es necesario tener en cuenta si se ha hipertrofiado en el intervalo el tejido cromófilo accesorio, que se halla diseminado en diferentes regiones del organismo. Finalmente, es preciso asesorarse de que la adrenectomía no implica una interrupción de la vía nerviosa esplácnica como consecuencia de la operación.

No están los experimentos de A. Mayer exentos de algunas de las objeciones que surgen de no tener en cuenta las condiciones mencionadas. En efecto, Mayer realizaba sus operaciones por vía abdominal, produciendo una violenta traumatización, y no se advierte que el autor haya procurado convencerse de la integridad del esplácnico.

E. Landau (1908) y R. H. Kahn (1909) obtuvieron idénticos resultados, pero no libres de igual objeción. Más adelante, Kahn ha confirmado estos hallazgos, llevando a cabo la operación en dos tiempos, pero procediendo siempre por vía abdominal, y sin que sepamos si había garantía completa de no seccionar los esplácnicos, a pesar de que el autor afirma que su *modus operandi* permite dejar íntegros dichos nervios.

Wertheimer y Battez han repetido iguales experiencias en el gato y en el perro, con resultados, a primera vista, contrarios a los anteriores. De siete gatos a los que se practicó la *piqûre*, inmediatamente después de extirpar las suprarrenales por vía intraperitoneal, obtuvieron en tres glucosuria. Nuevos experimentos, realizados con mayores precauciones técnicas, consistentes en raquianestesia con cocaína antes de practicar la laparatomía, dieron los siguientes resultados: De treinta y dos gatos, en tres se observó una intensa, y en cuatro una escasa glucosuria. De treinta y cinco perros, en tres se intensificó una glucosuria, que ya existía antes de la *piqûre*, y en otros tres daba la orina reacción positiva con la solución de Fehling. Los autores señalan la posible existencia de una glucosuria adrenalínica motivada por la compresión mecánica de las suprarrenales, pues al manipular con ellas para proceder a su extirpación se liberaría y pondría en circulación una cierta cantidad de adrenalina, engendrándose en esta forma la glucosuria.

Conviene recalcar: primero, que los experimentos agudos de este género, cuando dan resultados positivos, carecen de valor, sobre todo si han sido llevados a cabo con animales de un nivel glucémico tan lábil como el del gato y el perro; segundo, que la laparatomía, de por sí, produce en cierto porcentaje de estos animales una glucosuria transitoria, y que pueden ser los efectos de esta operación los que se observan y se atribuyen a la *piqûre*.

Nosotros hemos tenido repetidas veces ocasión de comprobar en el conejo la ausencia de la glucosuria por *piqûre* después de adrenectomía. Juzgamos al conejo como al animal más adecuado para esta clase de experimentos por las siguientes razones: 1.° Los factores que condicionan la glucemia son mejor conocidos en esta que en ninguna otra especie animal. 2.° Su nivel glucémico es más constante y menos inestable que en el perro o el gato, animales en los que el menor influjo externo hace variar considerablemente la glucemia. 3.° El conejo tolera perfectamente la doble extirpación de las suprarrenales, cosa que no sucede con los otros animales.

Nuestro proceder operatorio consiste en realizar la extirpación por vía lumbodorsal. No coincidimos con Kahn en que sólo por laparatomía sea posible una extirpación segura y completa y se eviten lesiones de los órganos anejos. Antes por el contrario, creemos que, a pesar de ser el campo operatorio más reducido, las suprarrenales de más difícil acceso y la técnica, en general, más delicada, merece ser preferida la vía lumbodorsal por ser el traumatismo menor y poderse delimitar y circunscribir mejor la intervención. Con un cierto entrenamiento, y una vez puestos los adrenes al descubierto, para lo cual basta una simple incisión de la piel, la separación de los paquetes musculares de la región lumbodorsal y la ligadura de algunos pequeños vasos, es posible acometer directamente la extirpación de las suprarrenales, haciendo una disección roma de la cápsula y conexiones fibrosas con los tejidos colindantes, sin temor a interrumpir la continuidad del esplácnico, según veremos demostrado funcionalmente más abajo. En cuanto al adrén derecho, que es el que ofrece más dificultades por su adhesión a la cava, es posible también extirparlo completamente sin necesidad de ligar una parte de la pared de dicha vena, en contra de lo que afirman Kahn, Kosch y otros autores.

La no producción de glucosuria por *piqûre*, post-adrenectomía, no excluye el que pueda existir una hiperglucemia que, por un motivo u

otro, no dé lugar a la aparición de azúcar en la orina. Sobre este particular existen interesantes estudios de Freund y Marchand y de Stewart y Rogoff.

Freund y Marchand encontraron que si extirpaban las suprarrenales en un solo tiempo (operación que los animales sólo resisten unas horas), la *piqûre*, si bien no produce glucosuria, origina una intensa hiperglucemia.

Para la crítica de los experimentos de Freund y Marchand precisa tener en cuenta las condiciones experimentales en que trabajaban estos investigadores y analizar la significación e importancia de los valores glucémicos que observaron. A este fin reproducimos la siguiente tabla-resumen, que es una síntesis, tomada de Kahn, de los datos que nos importa justipreciar:

NÚMERO DE HORAS QUE VIVEN		Valor máximo de la glucemia antes de la *piqûre*	Glucemia momentos antes de la *piqûre*	Glucemia máxima después de la *piqûre*	Glucemia momentos antes de morirse
Después de la adrenectomía	Después de la *piqûre*				
4	1 1/2	0,3	0,3	0,31	0,31
4 1/2	3	0,305	0,305	0,30	0,30
5	2 1/2	0,24	0,2	0,245	0,235
6 1/2	5	0,29	0,24	0,41	0,33
6 1/2	4 1/2	0,15	0,15	0,15	0,13
7	5	0,15	0,09	0,135	0,04
9	7	0,125	0,125	0,175	0,09
14	12	0,18	0,16	0,20	0,08
15	13	0,014	0,009	0,145	»
17	15	0,2	0,11	0,15	0,05
24	22	0,19	0,16	0,155	»
26	24	0,16	0,14	0,18	0,03

En primer término salta a la vista el escaso tiempo que media entre la adrenectomía y la *piqûre*. El intervalo viene a ser, con pequeñas oscilaciones, de un par de horas. En la mitad de los experimentos la diferencia entre los valores de la glucemia antes y después de la *piqûre* es escasa, o no existe, o cae dentro del límite de error del método empleado para la dosificación de la glucosa de la sangre. Respecto a los seis casos restantes en los que—salvo en uno—el aumento se mantiene entre un 20 y un 30 por 100, es necesario advertir que la intervención por vía abdominal, lo cruento de la operación y lo agudo del experimento introducen tantos factores de error que es imposible deducir consecuencia alguna de

los datos apuntados. Seguramente experimentos en ciego, en los que se hubieran realizado todas las intervenciones, menos la *piqûre*, habrían motivado semejantes hiperglucemias. Por lo menos así lo hemos observado en diferentes ocasiones después de intervenciones similares.

Mayor interés encierran los experimentos de Stewart y Rogoff. Estos autores trabajaban con conejos y realizaban la adrenectomía en dos tiempos, oscilando el intervalo de una a otra extirpación entre once días y ocho meses. La *piqûre* la efectuaban de diez a ochenta y un días después de la ablación del último adrén. Las tomas de sangre las hacían en una de las venas marginales de la oreja, la primera inmediatamente antes de la *piqûre*, la segunda de una hora a hora y media después. La dosificación la hacían por el método de Lewis-Benedict, con la modificación de Pearce.

He aquí condensados los resultados obtenidos por Stewart y Rogoff:

Piqûre después de adrenectomía	Glucemia antes de la *piqûre*	Glucemia después de la *piqûre*
45	0,102	0,205
79	0,119	0,349-0,449
30	0,102	0,161-0,176

Es sensible que el número de experimentos realizados sea tan reducido. Además, aun admitiendo que la extirpación haya sido completa, cabe pensar en la hipertrofia del tejido cromófilo accesorio, si bien el autor manifiesta no haber encontrado adrenes accesorios en la autopsia. Mas nosotros hemos observado, en colaboración con Guerra, que la extirpación de un adrén va constantemente seguida de la hipertrofia del restante, y que si son ambos los que se extirpan (en dos tiempos a fin de que el conejo sobreviva a la operación), entonces aparecen masas de substancia adrenal, raras veces en las proximidades de los vasos renales y generalmente en la bifurcación de la aorta, substancia que da la reacción de Folin, denunciadora de la presencia de adrenalina. Esta circunstancia invalida la conclusión sacada por Stewart y Rogoff referente a que hay que abandonar la hipótesis de que la glucosuria por *piqûre* sea producida por una liberación de adrenalina.

Aunque en nuestro sentir no cabe duda acerca de la necesidad de las suprerrenales o de adrenes accesorios para poder provocar la glucosuria por *piqûre*, reconocemos, en virtud de los experimentos de Stewart y Rogoff, que para llegar a una afirmación inequívoca e irreprochable es

preciso demostrar aún, bien que la hiperglucemia encontrada por estos autores es producto de algún error de experimentación, o que se debe a una descarga de adrenalina por parte del tejido cromófilo accesorio, hipertrofiado en el intervalo que media entre la extirpación del primer adrén y la realización del experimento.

Por tanto, llevando a un extremo rigor la crítica del problema que nos ocupa, debemos sacar como conclusiones:

1.° *No está demostrada de una manera indiscutible la imprescindibilidad de los adrenes para que se produzca la hiperglucemia por* piqûre;

2.° *No hay pruebas irrefutables de que después de adrenectomía total, con supresión de todo tejido cromófilo, pueda provocarse una hiperglucemia por* piqûre.

La adrenalina en la sangre circulante después de la «piqûre».

Las variaciones del contenido de adrenalina de la sangre circulante cabe apreciarlas ya por determinación de la adrenalina fuera del organismo, u observando aquellas alteraciones o cambios de sus funciones que puedan relacionarse con un aumento o disminución de dicha substancia en el plasma sanguíneo del animal.

Bajo este epígrafe sólo nos ocuparemos de las determinaciones hechas en la sangre extraída del animal.

Las dosificaciones de este género sólo pueden hacerse con los métodos denominados biológicos, pues a la cantidad en que se halla presente la adrenalina en la sangre no es posible ponerla de manifiesto por métodos químicos. En rigor sólo puede, por lo tanto, hablarse de las variaciones del poder vasoconstrictor, pupilodilatador, enteroinhibidor, etc., de la sangre. Sin embargo, se suelen identificar estos efectos con los que produciría una cantidad equivalente de adrenalina, sin que hasta el presente haya motivo justificado para no admitir tal identidad, por lo menos dentro de ciertos límites, sobre todo si se procura emplear simultáneamente dos o más métodos biológicos para la dosificación.

Watermann y Smit, empleando el método de Meltzer-Ehrmann, consistente en someter el globo ocular aislado de una rana a la acción del líquido en que se encuentra la adrenalina, creyeron encontrar una acción midriásica del suero sanguíneo después de la *piqûre*, acción que nunca se

encuentra antes de la punción glucosúrica. Kahn, en una serie de experimentos, realizados con toda clase de precauciones, no pudo confirmar los resultados de Watermann y Smit. Tampoco Nishi pudo encontrar tal aumento del poder midriásico en la glucosuria provocada por inyección de diuretina, que, según todos los indicios, se asemeja a la producida por *piqûre*. En la controversia entablada entre Watermann y Kahn no interesa en la actualidad entrar, puesto que han sido aplicados métodos de mucha mayor sensibilidad al examen de una posible hiperglucemia adrenalínica.

Nosotros, bajo la dirección de nuestro maestro von Brücke, fuimos los primeros en aplicar a este estudio el método extraordinariamente sensible de la perfusión de las extremidades posteriores de la rana, conocido con el nombre de método Läwen-Trendelenburg.

Los resultados de nuestros experimentos, llevados a cabo en una numerosa serie de animales, fueron completamente negativos. Kahn pudo confirmarlos al poco tiempo y completarlos con un dato de interés básico: el de que examinada la sangre de un conejo momentos después de inyectarle una fuerte dosis de adrenalina, capaz de originar una intensa glucosuria, no se puede apreciar aumento alguno del poder midriásico o vasoconstrictor en la sangre de dicho animal.

Pensando en que quizá la ausencia de aumento del poder vasoconstrictor pudiera ser debida a la dilución extraordinaria a que se encontraría la adrenalina en la sangre periférica, intentó Kahn hacer determinaciones en sangre sacada directamente de la vena cava, cerca de la desembocadura de las venas adrenales. En este caso encontraba Kahn un notable aumento del poder vasoconstrictor del suero del animal, *post-piqûre*. Aparte de las objeciones que cabe hacer y se han hecho al empleo exclusivo de un solo método biológico para la valoración de la adrenalinemia, y de los reparos que más concretamente se hacen al método de Läwen-Trendelenburg, es necesario advertir que el hallazgo de Kahn, no confirmado por estos investigadores, pudiera atribuirse a una descarga de adrenalina producida por una acción mecánica al sacar la sangre, en las proximidades de los adrenes.

Siguiendo el mismo criterio rigorista que hemos hecho preceder al resumen anterior, podemos sentar las siguientes conclusiones:

1.° *En el suero sanguíneo periférico no ha sido posible encontrar con ninguno de los métodos biológicos empleados aumento de la adrenalinemia.*

2.° *Los aumentos hallados en la sangre sacada de la zona próxima a la desembocadura de las venas suprarrenales en la cava requieren una comprobación exacta, teniendo singularmente en cuenta que debe evitarse toda manipulación que pueda motivar una liberación de adrenalina por compresión o acción mecánica sobre las suprarrenales;*

3.° *Una vez demostrada esta descarga adrenalínica, precisa igualmente demostrar que es por sí sola suficiente para provocar la glucosuria;*

4.° *Que en este caso no es obstáculo a la aparición de la diabetes el que la adrenalina llegue al hígado en tal grado de dilución o bien destruída o neutralizada o en tal estado que no es posible poderla poner de manifiesto por métodos tan sensibles como los arriba mencionados.*

El contenido de adrenalina en las suprarrenales después de la «piqûre».

Dos procederes son aplicables para revelar una variación del contenido de adrenalina en las suprarrenales. Uno consiste en examinar comparativamente los efectos de la *piqûre* sobre la substancia cromófila; el otro, en valorar por un método químico o biológico la cantidad de adrenalina presente.

Ambos métodos han sido aplicados al estudio de esta cuestión. Kahn fué el primero en hacer un examen histológico de la substancia cromófila en los adrenes de un mismo animal, examinando uno antes y el otro después de la *piqûre*. La marcha de sus experimentos era la siguiente: extirpaba un adrén con el mayor cuidado; hacía la *piqûre* y cuando la glucosuria llegaba al máximum extirpaba la suprarrenal restante, examinando luego comparativamente la médula de ambas cápsulas. En otra serie de experimentos seccionaba uno de los esplácnicos antes de la *piqûre*, y en una tercera serie se hacía la excitación eléctrica de un esplácnico y se examinaba luego la substancia cromófila adrenal.

El estudio histológico fué hecho después de fijación en bicromato. Además, en algunos casos, hizo Kahn valoraciones biológicas por el método de la presión arterial.

Los resultados obtenidos por este autor pueden condensarse en esta forma: las cápsulas presentan, después de la *piqûre*, gran número de vacuolas; su contenido en substancia cromófila es menor, y la adrenalina

(determinada por la acción de extractos acuosos del adrén sobre la presión arterial) disminuye.

La sección del esplácnico derecho protege a la cápsula correspondiente contra dichas variaciones. En cambio, la cápsula izquierda parece estar inervada por ambos esplácnicos. En cuanto a la excitación directa del esplácnico, no da resultados tan evidentes y desde luego son muy inferiores a los de la excitación del centro bulbar.

Borberg parece haber llegado a resultados semejantes. No así Jarisch, al menos en su primer trabajo, pronto rectificado.

Nosotros, en colaboración con von Brücke, hemos estimado que los métodos histológicos no dan una visión exacta de la variación total de la substancia cromófila, y están además sujetos a error; pues la intensidad de coloración es normalmente muy varia en diferentes regiones de la médula adrenal. Por esta razón buscamos el medio de hacer una cromación del órgano íntegro, cosa que conseguimos aplicando nuestro método de valoración de la substancia cromafín, cromando primero la médula y transparentando luego el adrén, previa destrucción de los pigmentos orgánicos, o sea transparentándolo, después de coloreada la médula, por una adaptación del método de Spalteholz.

En más de sesenta conejos conseguimos apreciar variaciones considerables de la materia cromígena, que a veces desaparecía completamente. Nunca observamos una glucosuria que no fuera aparejada a una sensible disminución de la substancia cromófila. En algunas ocasiones vimos un descenso de la cromafinidad, sin que apareciera azúcar en la orina, mas no llegamos a hacer determinaciones de la glucemia. Pudiera muy bien tratarse de animales cuyas reservas de glucógeno eran escasas.

Nuestros hallazgos han sido confirmados, con el mismo método, por Ijuro Fujii. A nuestro juicio, la disminución de la substancia cromófila, después de la punción glucosúrica, es un hecho consolidado, pues los resultados opuestos de Jarisch han sido rectificados posteriormente por dicho autor.

Mas este descenso de la cromación medular no puede sin más ser interpretado como consecuencia de una descarga de adrenalina. Por el contrario, algunos autores, como Trendelenburg y Fleischhauer, se niegan a identificar la substancia cromófila con la adrenalina, y piensan que su disminución sería más bien un indicio de que la producción de adrenalina por parte de la médula está retardada a causa de la *piqûre*. Si bien

esta hipótesis carece de serio fundamento, es preciso tomarla en consideración, ya que nuestro propósito es el de señalar todos los puntos débiles y las objeciones posibles a la teoría adrenal de la *piqûre*. En vista de ello decidimos, en colaboración con Sopeña, determinar el contenido de adrenalina en las cápsulas antes y después de la punción glucosúrica.

Sopeña había ya realizado en nuestro laboratorio una serie de dosificaciones del contenido normal de adrenalina en algunos animales, empleando el método de Folin, ciertamente el más exacto de los métodos químicos de valoración de adrenalina y que permite apreciar indicios de esta substancia hasta una dilución de uno por diez millones, si bien sólo da resultados cuantitativos en concentraciones no inferiores a uno por tres millones. En esencia, consiste el método en la extracción con ácido clorhídrico y acetato sódico, reducción con ácido fosfotúngstico y comparación colorimétrica con una solución control de ácido úrico en cloroformo.

A fin de eliminar el factor de error de una posible influenciación del contenido adrenalínico por efecto de la anestesia y de la misma operación necesaria para hacer la *piqûre* por el método de Eckhard, realizamos una serie de diez experimentos de control en los que sometíamos a los conejos a una anestesia tan larga y de igual profundidad que en los animales en los que se practicaba la *piqûre*. Igualmente se preparaba y exponía la región bulbomedular. El cuadro número 1 es un resumen de los protocolos correspondientes a la serie de animales de control. En él se observa que la cantidad de adrenalina total fluctúa entre 0,166 y 0,554 miligramos, lo cual representa un tanto por ciento de adrenalina en las cápsulas de 0,267 a 0,382, y de 0,134 a 0,369 miligramos por kilo de animal. El promedio de adrenalina en ambas cápsulas es de 0,350 miligramos; la media aritmética del porcentaje, con relación al peso de los adrenes, es de 0,350, con una diferencia de 63 por 100 entre los valores extremos. Con relación al peso del animal, el promedio es de 0,263 por kilo con una variación máxima de cerca de 65 por 100.

El cuadro número 2 da las cifras correspondientes a los animales en que se ha practicado la *piqûre*, y en él observamos que la cantidad total de adrenalina oscila entre 0,072 y 0,208 miligramos, o sea entre 0,075 y 0,222 por 100 de cápsula y de 0,084 a 0,205 miligramos por kilo de animal.

Cuadro número 1.

Contenido normal de adrenalina en las cápsulas del conejo.

Número	Peso del animal en gramos	Peso de ambas cápsulas en miligramos	Adrenalina en ambas cápsulas en miligramos	Tanto por ciento de adrenalina en las cápsulas	Cantidad de adrenalina por kilo de animal
1	1.150	75	0,227	0,309	0,240
2	1.500	151	0,476	0,315	0,240
3	1.250	101	0,333	0,329	0,266
4	1.150	111	0,333	0,300	0,289
5	1.200	62	0,166	0,267	0,138
6	1.300	100	0,266	0,267	0,204
7	1.025	100	0,377	0,377	0,367
8	1.500	145	0,554	0,382	0,369
9	1.200	139	0,444	0,319	0,261
10	1.500	100	0,277	0,277	0,184
Promedio ..	1.277	108,4	0,350	0,350	0,263

Cuadro número 2.

Contenido de adrenalina en las suprarrenales después de la «piqûre .

Número	Peso del animal en gramos	Peso de ambas cápsulas en miligramos	Adrenalina en ambas cápsulas en miligramos	Tanto por ciento de adrenalina en las cápsulas	Cantidad de adrenalina por kilo de animal
1	900	83	0,185	0,222	0,205
2	1.200	130	0,202	0,150	0,178
3	1.000	71	0,116	0,163	0,116
4	850	94	0,072	0,075	0,084
5	900	133	0,185	0,139	0,205
6	900	134	0,133	0,099	0,147
7	1.050	128	0,128	0,100	0,121
8	1.500	115	0,208	0,180	0,138
9	1.100	115	0,195	0,109	0,177
10	1.050	85	0,175	0,205	0,166
Promedio ..		108,8	0,160	0,150	0,154

El promedio de adrenalina en ambas cápsulas es de 0,160. En relación con el peso de las cápsulas, el promedio es de 0,150 por 100, con una diferencia entre los valores extremos de 66 por 100. Con relación al peso del animal, el promedio es de 0,154, con una diferencia máxima de 59 por 100.

Comparando los resultados obtenidos en ambas series de experimentos, como se ve en el cuadro número 3, vemos que la cantidad total de adrenalina disminuye en un 54 por 100; el tanto por ciento de adrenali-

na en las cápsulas baja en un 57 por 100, y por kilo de animal el descenso es de 41 por 100. Si para hacer más evidente la diferencia, aunque sin pretender sacar consecuencia alguna, comparamos el tanto por ciento de adrenalina en las cápsulas de aquellos animales, sin y con *piqûre*, que menos adrenalina contienen, hallamos una disminución *post-piqûre* de cerca de 72 por 100.

Es, pues, evidente que como consecuencia de la *piqûre* se produce una disminución considerable del contenido de adrenalina en las suprarrenales. Podría objetarse que la reducción del ácido fosfotúngstico no es propiedad exclusiva de la adrenalina, y que la dan otras substancias; pero no existe la menor base para pensar que la reducción pueda ser debida a otras substancias que no sea la adrenalina. Sin embargo, convendría comparar los resultados que nos da el método de Folin con los de algún método biológico.

Cuadro número 3.

Promedio del contenido de adrenalina en las suprarrenales de dos series de diez conejos. Serie A, sin «piqûre»; serie B, con «piqûre».

	Adrenalina en ambas cápsulas en gramos	Tanto por ciento de adrenalina en las cápsulas	Cantidad de adrenalina por kilo de animal en miligramos
Serie A.....	0,350	0,350	0,263
Serie B.....	0,160	0 150	0,154
Diferencia.....	0,190	0,200	0,109
Disminución después de la *piqûre*.....	54 por 100	57 por 100	41 por 100

Para utilizar en pro de la teoría adrenal de la glucosuria por *piqûre* los datos a que hacemos referencia, sin que quepa objeción alguna, habría que demostrar que la cantidad de adrenalina vertida al torrente circulatorio es suficiente para provocar la diabetes. Existen sobre este punto datos de interés aportados por Ritzmann, Gramenitzki y Trendelenburg y Fleischhauer. Según éstos, la glucosuria es constante cuando la adrenalina suministrada a un conejo es de cinco milésimas de miligramo por minuto, en inyección constante. Las variaciones que nosotros observamos son suficientes para explicar la glucosuria, sobre todo si se tiene en cuenta que probablemente la suprarrenal no se limita a expulsar su depósito de adrenalina, sino que intensificará la elaboración de esta subs-

tancia. En este sentido hemos emprendido investigaciones que aún no han llegado a un resultado concluyente.

Recapitulando cuanto llevamos dicho sobre este particular, diremos:

1.° *El estudio microscópico de los adrenes demuestra que después de la «piqûre» disminuye la substancia cromófila adrenal.*

2.° *El examen macroscópico del órgano transparentado permite confirmar este hecho, apreciable así con mayor evidencia y claridad, observándose frecuentemente la desaparición casi completa de la substancia cromófila.*

3.° *La identificación de la substancia cromófila con la adrenalina no es unánimemente aceptada, sin que hasta el presente exista un argumento decisivo en pro o en contra de tal identificación.*

4.° *El método de Folin revela una disminución de más de un 50 y a veces un 70 por 100 en el contenido de las suprarrenales en substancias que reducen el ácido fosfotúngstico.*

5.° *Para identificar con la adrenalina la substancia cuya disminución acusa el método de Folin, sin que quepa lugar a duda, será preciso hacer determinaciones comparativas utilizando uno o más métodos biológicos.*

6.° *Demostrada la identidad, sería preciso probar que la adrenalina liberada basta para producir en toda su intensidad la glucosuria por «piqûre».*

Los efectos de la «piqûre» sobre la presión arterial.

El obstáculo más serio con que ha tropezado la teoría adrenal de la *piqûre* es la presunta ausencia de un aumento apreciable y permanente de la presión arterial, como consecuencia de la punción bulbar.

Neubauer halló incidentalmente un aumento en la presión sanguínea después de la *piqûre;* pero Borberg, Kahn, y sobre todo Trendelenburg y Fleischhauer, niegan exactitud a este hallazgo.

Especialmente estos últimos autores han creído demostrar que dicho aumento es una acción vasomotora que por su duración, latencia e intensidad nada tiene que ver con la secreción específica del adrén.

Nosotros hemos intentado, en colaboración con Hernández Guerra, resolver este interesante punto, esperando *a priori* un resultado positivo, y pensando que el fracaso de nuestros predecesores habría sido debido a

algún factor de la experimentación que impediría se manifestara el aumento de presión. En la primera serie de nuestros experimentos faltó casi siempre el aumento de presión arterial. Unicamente en un par de casos logróse un incremento no muy grande de la presión, y sólo en uno de ellos alcanzó dicho ascenso un grado considerable. En cambio, observamos siempre que después de la *piqûre* la presión arterial disminuía sensiblemente y que su descenso se prolongaba durante algún tiempo. Pensamos entonces que, dado el sitio en que se efectúa la picadura, era casi inevitable la lesión de los núcleos del pneumogástrico, y que a su excitación podía ser debido el descenso, el cual a su vez podría enmascarar la hipertensión que la descarga de la adrenalina debería necesariamente producir.

Por este camino llegamos a sospechar que impidiendo llegara al corazón la excitación del pneumogástrico se obtendría una supresión del descenso de presión arterial y la desaparición de la causa que—si nuestro razonamiento era lógico—impedía que el aumento de tensión arterial fuese más regular y tuviese mayor realce. Disponíamos de dos procedimientos para lograr experimentalmente nuestro objeto: 1.°, paralizar las terminaciones del pneumogástrico mediante la atropina; 2.°, interrumpir la transmisión de la excitación del centro del pneumogástrico mediante la doble vagotomía.

Hemos hecho uso de ambos medios: atropinización y vagotomía doble, y el éxito experimental ha corroborado plenamente nuestras presunciones. En todos los casos en que los animales habían recibido previamente atropina, en inyección intravenosa, o se les había seccionado ambos vagos, faltaba el descenso de presión arterial y se producía un aumento inmediato y duradero.

Quisimos, sin embargo, convencernos de si era posible lograr un aumento de presión arterial sin necesidad de introducir nuevos factores que complicaran la limpieza del experimento. Nos fundábamos en que en algunos de nuestros primeros ensayos aparecía después del descenso inicial un aumento que persistía bastante tiempo, y en que si nuestra manera de pensar era acertada se podría hacer la *piqûre* sin descenso consecutivo, evitando en lo posible la proximidad de los núcleos del *X* par. Y efectivamente, si hacíamos la picadura en las cercanías del *apex* del *calamus scriptorius* y lo más cerca posible de la línea media, no se obtenía descenso, o era en todo caso mínimo, y el aumento era inmediato.

La constancia de los resultados parecía evidenciar que tanto la glucosuria como el aumento de presión podían considerarse como consecuencia de la hiperfunción adrenal. Quisimos, no obstante, descartar la objeción de que pudiera tratarse de una simple coincidencia. Sabiendo que existen centros vasorreguladores bulbares, se podría admitir, por ejemplo, que, dada la vecindad de todos los centros bulbares, la lesión de los que intervienen la función glucogenolítica del hígado llevara aparejada la excitación de un centro vasoconstrictor, y que, por lo tanto, la movilización del azúcar y el aumento de presión arterial son independientes, aunque aparezcan simultáneamente. A fin de averiguar si esta objeción podía ser descartada, hemos estudiado la presión arterial después de la *piqûre* en animales a los que se les había seccionado con algunos días de anticipación ambos esplácnicos, y con los que experimentábamos después de hallarse restablecidos de la operación. Como la sección de ambos esplácnicos impide la glucosuria después de la *piqûre,* era de esperar que, si realmente existe una relación causal entre la descarga de adrenalina, de una parte, y la glucosuria y el aumento de presión arterial, de otra, al desaparecer la primera deberían desaparecer lógicamente sus efectos. Nuestra manera de pensar quedó confirmada: la esplacnicotomía doble impide el aumento de presión arterial al par que la glucosuria. En los casos en que se produjo aumento de presión arterial, a pesar de la esplacnicotomía, había glucosuria (prueba de que la operación no había sido perfecta), o se pudo casi siempre demostrar en la autopsia la presencia de filamentos del esplácnico, que inervaban aún los adrenes, cosa nada extraordinaria, pues sabido es lo difícil que resulta conseguir la sección total de todos los haces que del esplácnico van a las suprarrenales.

Cabe aún la objeción de que la sección de los esplácnicos suprima la vía de los impulsos que envía el centro vasoconstrictor bulbar. Por ello decidimos realizar una serie de experimentos en animales previamente adrenectomizados y en los que se había procurado evitar una lesión de las ramas del esplácnico que no fueran a las suprarrenales.

En animales así preparados observamos constantemente una ausencia de la hipertensión después de la *piqûre*. Por el contrario, se aprecia en casi todos un descenso considerable y bastante prolongado de la presión arterial, sobre cuya posible génesis no juzgamos útil entrar aquí en discusión.

Advertiremos que una sola vez, en más de 350 experimentos (entre conejos, perros y gatos), obtuvimos glucosuria sin aumento de presión.

Este experimento negativo tendría gran valor si no se hubiera tratado de un animal que, según consta en nuestro protocolo, se hallaba extraordinariamente excitado, y en el que por este hecho la presión alcanzaba antes de la *piqûre* una altura considerable y tan elevada como en muchos otros después de la *piqûre*. Por esta razón ofrece este experimento, a nuestro juicio, un valor demostrativo especial y consolida nuestros resultados.

En algunos casos, aunque pocos, la *piqûre* iba seguida de un aumento de presión arterial sin glucosuria. Se trataba probablemente de animales cuyo hígado era pobre en glucógeno, y algunas veces de animales en que *a priori* podía presumirse este resultado por su mal estado de nutrición.

La casi totalidad de los resultados de este tipo se obtuvieron en el verano y en los días de mayor calor. Como su número, en comparación con el total de nuestros experimentos, es muy reducido, puede asegurarse que la ausencia de la glucosuria era debida a la pobreza del hígado en el glucógeno, a causa de la deficiente alimentación, hecho ya conocido por Cl. Bernard y confirmado por todos los que se han ocupado de la *piqûre*.

En un pequeño número de experimentos no obtuvimos después de la *piqûre* ni aumento de presión arterial ni glucosuria. Pueden estos casos considerarse como de control involuntario. Sin duda, o el sitio de la picadura no fué bien elegido, o los adrenes estaban exhaustos de contenido.

Podemos, pues, asegurar que la *piqûre* va seguida de un aumento de presión arterial, aumento que, como la glucosuria, depende de la integridad de la inervación de los adrenes.

Nuestros encuentros han sido confirmados por Cervera y ampliados por Houssay y Cervera en un trabajo cuyo original no poseemos. Recientemente, Carrasco ha podido demostrar por el método de Cannon que, como consecuencia de la *piqûre*, se produce una liberación de adrenalina.

Sin entrar en más detalles, reproducimos un protocolo condensado de algunos de los numerosos experimentos llevados a cabo y escogidos al azar, sin previa selección.

Hemos empleado como animales de experimentación conejos, perros y excepcionalmente gatos. La anestesia ha sido muy variada, y a veces se ha prescindido de ella.

La inscripción de la presión arterial se ha seguido el mayor tiempo posible, a veces durante un par de horas.

El cuadro número 4 reproduce los datos referentes a 19 conejos previamente atropinizados. El descenso de presión después de la *piqûre* no se produce o es insignificante. El aumento de presión llega en un caso a 55 milímetros, y sólo en cinco o seis casos es nulo.

Fig. 1.ª—Fotografía tomada antes de la *piqûre*. Obsérvese que el ojo derecho del animal—izquierdo de la figura—, correspondiente al lado donde se ha extirpado el ganglio cervical superior, presenta una ligera midriasis, debida quizá a la pequeña descarga de adrenalina, que puede motivar la anestesia y la excitación del animal.

El cuadro número 5 se refiere a perros y conejos con vagotomía. Las diferencias entre las presiones máximas, antes y después de la *piqûre*, son, en la mayoría de los experimentos, bastante considerables, y llegan en un conejo a 80 milímetros.

También es posible, según se ve en el cuadro número 6, observar la hipertensión sin previa atropinización o vagotomía. Los experimentos reproducidos en este cuadro se hicieron exclusivamente en conejos.

En cambio, la esplacnicotomía (véase cuadro número 7) impide la hipertensión al par que la glucosuria. Reproducimos expresamente gran

Fig. 2.ª—Fotografía tomada inmediatamente (alrededor de diez segundos) después de la *piqûre*. No ha variado sensiblemente el diámetro de ambas pupilas.

número de experimentos en los que un resultado contrario pudo ser explicado al hacer la autopsia por conservarse aún la inervación del adrén.

El cuadro número 8 reproduce los datos de los protocolos correspondientes a cuatro conejos adrenectomizados, en los que se pone de manifiesto un intenso y duradero descenso de la presión arterial después de la *piqûre*.

Recapitulando lo referente a este punto, podemos afirmar:

1.° *La* piqûre *origina un aumento de presión arterial.*

2.° *Este aumento es de gran duración y probablemente de tanta como la glucosuria.*

3.° *Es probable, aunque no este plenamente demostrado, que el aumen-*

Fig. 3.ª—Fotografía tomada treinta segundos después de la *piqûre.* Se inicia una insignificante midriasis apenas perceptible.

to corresponda al de la cantidad de adrenalina necesaria para provocar la glucosuria.

4.° *No está demostrado de una manera irrefutable que el aumento no pueda ser debido a una acción constrictora del área del esplácnico, por excitación central de dicho nervio.*

Acción midriásica de la «piqûre».

Nuestro propósito de estudiar todas aquellas reacciones que puedan delatar un aumento de la secreción adrenal nos condujo a examinar las

Fig. 4.ª—Fotografía tomada un minuto después de la *piqûre*. Obsérvese la dilatación de la pupila derecha. La pupila izquierda sigue contraída.

variaciones que sufre la pupila sensibilizada por extirpación del ganglio cervical superior.

Las figuras 1.ª a 5.ª representan uno de estos experimentos. En la figura 1.ª se reproduce la fotografía de un gato, al cual se le ha extirpado el ganglio cervical superior derecho. Quizá por efecto de la anestesia y de la excitación consiguiente se halla ligeramente dilatada la pupila de-

recha. Las figuras 2.ª a 5.ª reproducen el estado de ambas pupilas inmediatamente después, treinta segundos, un minuto y minuto y medio después de la *piqûre*. La acción midriásica es intensa, y difícilmente podría atribuírsela a otra cosa que no sea una descarga adrenal.

Fig. 5.ª—Fotografía tomada minuto y medio después de la *piqûre*. Véase la dilatación pupilar máxima en el ojo derecho e intensa midriasis del izquierdo.

No insistimos por hoy sobre este particular, porque hay aún experimentos en curso en nuestro laboratorio, encaminados a descartar en la midriasis *post-piqûre* cualquier factor que no sea el adrenal.

La piqûre *va seguida de una intensa midriasis, lo cual denotaría una hipersecreción de adrenalina.*

No era nuestro fin el recoger de la amplia bibliografía existente sobre la glucemia y los factores que la condicionan aquellos argumentos aprovechables, en pro o en contra de la intervención de los adrenes en la génesis de las glucosurias de origen bulbar. Nuestro propósito se ha limitado a hacer mención de aquellos aspectos en los que una experiencia personal y una contribución propia nos permiten apreciar mejor las deficiencias de una teoría incretora de la regulación de la glucemia dentro de la cual corresponda un lugar al adrén; teoría que habría de asentarse sobre la demostración de que en la glucosuria por *piqûre* juegan las suprarrenales un papel preponderante.

Cuadro número 4.

Experimentos en conejos con atropina y «piqûre». Anestesia con éter, «piqûres» repetidas.

Núm.	Presión máxima antes de la *piqûre*.	Presión mínima antes de la *piqûre*.	Tiempo que se ha registrado la presión antes de la *piqûre* en minutos.	Descenso de presión después de la *piqûre*.	Presión máxima después de la *piqûre*.	Presión mínima.	Duración total de la gráfica en minutos.	Estado de la anestesia durante la inscripción.	Glucosuria.	Diferencia entre las presiones máximas antes y después de la *piqûre*.
66	65	47	11	No.	120	102	48	Despierto.	Sí.	55
31	45	39	8	No.	55	46	36	»	Sí.	10
60	82	65	18	Sí.	105	85	100	Media.	?	30
58	100	80	10	No.	108	84	42	»	No.	8
29	35	32	9	No.	44	42	100	Despierto.	No.	7
26	41	32	3	No.	41	34	13	»	No.	0
80	40	32	12	No.	52	45	90	Media.	?	12
24	40	29	5	Sí.	37	28	10	»	Sí.	3
33	50	44	6	Sí.	58	50	32	Despierto.	No.	8
65	93	72	10	Sí.	93	72	82	Completa.	?	0
35	35	30	24	Sí.	34	29	64	»	Sí.	1
25	45	35	8	No.	47	40	27	»	Sí.	2
32	42	36	7	Sí.	42	36	30	Despierto.	Sí.	0
34	48	42	7	Sí.	64	58	67	—	?	10
30	60	55	9	Sí.	60	55	69	»	No.	0
69	70	52	14	No.	94	82	80	Completa.	Sí.	24
36	90	72	7	Sí.	90	72	28	—	No.	0
67	83	70	17	No.	102	83	53	Despierto.	Sí.	19
27	37	33	11	No.	55	53	36	»	Sí.	18

Cuadro número 5.

Vagotomía y «piqûre».

Número.	Anestesia.	Presión máxima antes de la *piqûre*.	Presión mínima antes de la *piqûre*.	Tiempo que se ha registrado la presión antes de la *piqûre* en minutos.	Descenso.	Presión máxima después de la *piqûre*.	Presión mínima después de la *piqûre*.	Diferencia entre las presiones máximas antes y después de la *piqûre*.	Estado de anestesia durante la inscripción.	Glucosuria.	Duración total de las inscripciones en minutos.
Perro 40....	Cloralosa.	138	108	10	No.	200	186	62	Media.	Sí.	12
Conejo 53...	Éter.	110	100	10	No.	150	130	40	Despierto.	Sí.	33
— 71...	—	72	60	18	No.	110	80	28	Media.	»	46
Perro 7.....	Alcohol, cloroformo, éter.	152	120	2	Sí.	200	144	48	Despierto.	»	20
Conejo 49...	Éter.	140	130	2	Sí.	155	145	15	»	»	16
— 55...	—	80	60	20	Sí.	150	145	70	»	»	53
— 85...	Urétano.	120	100	10	Sí.	137	122	17	»	»	53
— 42...	Éter.	90	68		No.	122	105	32	»	»	
— 57...	Urétano.	100	80	19	Sí.	108	95	8	»	?	121
— 51...	Éter.	110	90	12	»	120	105	10	»	Sí.	16
— 78..	Urétano.	87	67	4	No.	98	80	11	»	Sí.	10
— 37...	Éter.	95	83		No.	100	90	5	Despierto.	Sí.	?
— 74...	Urétano.	103	80	13	No.	130	117	27	»	Sí.	88
— 44...	Éter.	120	100	7	»	135	113	15	»	»	14
— 43...	—	95	85	20	»	118	104	13	»	»	?
— 11...	—	110	70	1/2	»	190	160	80	»	»	60
— 92...	—	60	58	3	»	65	63	5	»	No.	13
— 40...	Urétano.	77	48	2	»	92	72	15	»	Sí.	8
— 39...	—	110	85	7	»	110	85	0	»	No.	8
— 41...	Éter.	105	78	2	»	105	78	0	»	»	8
— 14...	—	107	80	13	»	158	128	51	»	Sí.	68
Perro 9.....	Alcohol, cloroformo, éter.	105	62	18	»	112	80	7	Completa.	»	110
Conejo 50...	Éter.	107	80	14	Sí.	120	100	13	Despierto.	»	100
— 48...	—	100	80	25	No.	130	100	30	Completa.	»	9

Cuadro número 6.

«Piqûre» sin vagotomía ni atropina.

Número.	Anestesia.	Presión máxima antes de la *piqûre*.	Presión mínima antes de la *piqûre*.	Tiempo de inscripción antes de la *piqûre* en minutos.	Presión máxima después de la *piqûre*.	Presión mínima después de la *piqûre*.	Estado de la anestesia durante la inscripción.	Descenso.	Duración de la gráfica después de la *piqûre* en minutos.	Glucosuria.	Diferencia entre las presiones antes y después de la *piqûre*.
19	Eter.	57	52	48	60	55	»	Sí (durante 3 minutos)	8	»	3
108	Uretano.	73	70	8	90	85	—	Sí.	69	Sí.	17
7	Eter.	64	60	3	104	94	»	No.	25	»	40
	Uretano.	84	83	5	120	119	Completa.	Sí.	60	»	36
110	—	82	80	19	100	97	»	No.	108	»	18
93	Eter.	112	93	1 1/2	130	105	»	No.	11	»	18
109	Uretano.	60	59	11	73	72	»	Sí.	38	»	13
72	Eter.	57	55	32	80	73	Despierto.	Sí.	86	»	23
105	—	92	80	8	120	100	»	Sí.	78	»	28
79	—	35	28	6	41	32	Media.	Sí.	112	»	6
86	—	120	100	15	120	100	»	Sí.	93	»	0
17	—	82	81	7	106	103	»	Sí.	52	»	24
100	Uretano.	102	92	3	123	110	»	Sí.	103	Sí.	21
133	—	112	111	3	128	120	Completa.	Sí.	19	»	16
132	—	72	70	1	76	74	»	Sí.	15	»	4
131	Uretano y éter.	60	87	1	100	97	Media.	Sí.	8	»	10

CUADRO NÚMERO 7.

Esplacnicotomía y «piqûre».

Núm.	Anestesia.	Presión máxima antes de la *piqûre*. .	Presión mínima antes de la *piqûre*. .	Descenso de presión después de la *piqûre*.	Anestesia.	Duración de la inscripción antes de la *piqûre* en minutos.	Duración de la gráfica en minutos. . . .	Presión máxima después de la *piqûre*.	Presión mínima después de la *piqûre*.	Glucosuria.	Vagotomía.	Diferencia entre las presiones máximas antes y después de la *piqûre*.	OBSERVACIONES
102	Urétano.	70	60	Sí.	Ligera.	9	134	70	60	No.	Sí.	0	La inervación de las dos cápsulas destruídas.
104	—	70	33	Sí.	»	5	74	80	70	No.	Sí.	4	La cápsula derecha conserva su inervación; la izquierda, no.
103	—	110	90	No.	»	3	56	123	110	Sí.	No.	13	La inervación de la cápsula derecha íntegra; la izquierda conserva solamente una de sus ramas.
107	—	100	98	No.	»	11	48	107	105	No.	No.	7	
100	—	70	68	Sí.	»	5	97	110	108	No.	No.	40	Nervio derecho, seccionado; izquierdo, íntegro.
84	Eter.	78	59	Sí.	Buena.	9	69	88	68	Sí.	Sí.	10	
98	—	62	47	Sí.	Despierto.	5	38	70	50	No.	»	8	
1	Urétano.	26	25	Sí.	Completa.	2	9	26	24	No.	»	0	Esplacnicotomía aguda.
6	Eter.	74	68	No.	Despierto.	2	12	78	76	No.	»	4	— —
2	Urétano.	26	20	Sí.	Completa.	8	24	24	22	No.	»	2	— —
47	—	74	70	Sí.	—	1	3	84	80	No.	»	10	Esplácnico izquierdo, al parecer, seccionado; derecho, con varias ramas sin seccionar.
103	—	110	90	No.	—	3	56	123	110	Sí.	No.	13	La cápsula derecha conserva su inervación; la izquierda, una sola de sus ramas.
91	Eter.	90	70	Sí.	Media.	6	6 1/2	90	70	No.	Sí.	0	
63	Urétano.	96	94	Sí.	—	6	35	86	84	No.	Sí.	10	
56	Eter.	40	36	Sí.	—	11	59	40	36	No.	Sí.	0	Los dos esplácnicos seccionados.

Cuadro número 8.

«Piqûre» y adrenectomia.

Fecha de la experiencia.	Anestesia.	Presión máxima antes de la *piqûre*...	Presión mínima antes de la *piqûre*...	Descenso después de la *piqûre*.....	Presión máxima después de la *piqûre*..	Presión mínima después de la *piqûre*..	Duración total de la gráfica en minutos.	Glucosuria.....	Vagotomía.....	Adrenectomía derecha.	Adrenectomía izquierda.	OBSERVACIONES
27-III-20	Uretano.	66	63	10	32	31	88	No.	Sí.	12-III-20	25-III-20	
26-IV-20		50	55	30	30	28	30	»	»	13-IV-20	21-IV-20	Hipertrofia de los ganglios parasimpáticos de la región sacra.
	—	52	48	14	38	36	7	»	»	30-V-20	11-V-20	
14-IV-20	—	40	38	20	56	54	6,16	?	No.	14-IV-20	22-IV-20	
27-III-20	—	50	48	10	48	47	3	No.	Sí.	12-III-20	20-III-20	
	—	—	»	»	»	»	60	»	»	13-IV-20	21-IV-20	Se hacen tres *piqûres* y todas van seguidas de un gran descenso de la presión carotídea.

En este grupo va incluída una gráfica de conejo adrenectomizado (núm. 3), en la que cada excitación del esplácnico va seguida de un descenso de la presión arterial.

Bibliografía de trabajos citados.

Bernard (Cl.): *Leçons de physiologie expérimentale.* París, 1858.

— *Leçons sur la physiologie et pathologie du système nerveux.* París, 1858.

— *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, tomo 44, pág. 578; 1857.

Blum (F.): «Über Nebennierendiabetes.» *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, tomo 71, pág. 146; 1901.

— «Weitere Mitteilungen zur Lehre vom Nebennierendiabetes.» *Archiv für die gesamte Physiologie (Pflüger's)*, tomo 90, pág. 617; 1902.

Borberg (N. C.): *Indre Sekretion det kromafine Vaens. Diss.* Copenhague, 1911 (citado por Bang, *Der Blutzucker).*

— «Nebennierenuntersuchungen: Das chromaffine Gewebe.» *Skandinavisches Archiv für Physiologie*, tomo 28, pág. 91; 1912.

v. Brücke: «Zur Kenntniss der Piqûre-glycosurie.» *Münchener medizinische Wochenschrift*, núm. 26; 1911.

Cervera (L.): *Treballs de la Societat de Biologia*, pág. 331; 1917.

Carrasco-Formiguera (C.): «The production of adrenal discharge by piqûre.» *The American Journal of Physiology*, tomo 61, pág. 254; 1922.

Eckhardt (C.): *Eckhardt's Beiträge,* tomo 4, pág. 63; 1863.

— *Ibidem,* tomo 8, pág. 94, 1879.

— «Zur Deutung der Entstehung der vom vierten Ventrikel aus erzeugbaren Hydrurien.» *Zeitschrift für Biologie*, pág. 407; 1903.

Freund (H.) und Marchand (Fr.): «Über die Beziehungen der Nebennieren zur Blutzucker und Wärmeregulation.» *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* tomo 72, pág. 56; 1913.

— Über die Wirkung des Zuckerstichs nach Nebennierenextirpation.» *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie,* tomo 76, pág. 324; 1914.

Gramenitzki (M.): «Blut- und Harnzucker bei kontinuierlicher Adrenalininfusion.» *Biochemische Zeitschrift,* tomo 46, pág. 186; 1913.

Houssay (B.): *Asociación médica argentina*, 10 noviembre 1919 (citado por Pi y Suñer).

Houssay (B. A.) et Cervera (L.): «Ponction du bulbe et décharge d'adrénaline.» *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie,* tomo 83, página 1281; 1920.

Ijuro Fujii: «Uber die Veränderungen des Gehaltes der Nebennieren an chromaffiner Substanz bei einigen experimentellen Diabetesformen zentralen Ürsprunges.» *Tohoku journal of experimental medicine*, tomo 1, pág. 38; 1920 (citado de los *Berichte der Physiologie).*

Jarisch (A.): «Nebenniere und Zuckerstich.» *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie*, tomo 13, pág. 520; 1913.

— «Über den Mechanismus der Piqûreglykosurie.» *Archiv für die gesamte Physiologie (Pflüger's)*, tomo 158, pág. 502; 1913.

Kahn (R. H.): «Zur Frage nach der Adrenalinämie nach dem Zuckerstich.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, tomo 144, pág. 251; 1912.

— «Weitere Untersuchungen zur Adrenalinämiefrage.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, tomo 144, pág. 396; 1912.

— «Über die nach zentraler Reizung zur Störung des Kohlenhydratstoffwechsels führenden Vorgänge.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, tomo 169, página 326; 1918.

— «Zur Frage nach der inneren Sekretion des chromaffinen Gewebes.» *Archiv f. d. ges. Physiol.*, tomo 128, pág. 519; 1910.

— «Weitere Studien über die Nebennieren.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, tomo 146, pág. 578; 1912.

— «Zuckerstich und Nebennieren.» *Archiv f. d. ges. Physiol.*, tomo 140, página 209; 1911.

Kosch (O.). «Über die Beziehungen der Nebennieren zum Kohlehydrat- und Cholesterinstoffwechsel.» *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, tomo 77, pág. 432; 1914.

Landau (E.): *Experimentelle Nebennierenstudien.* Dorpat, 1908.

Mayer (A.): «Sur le mode d'action de la piqûre diabétique; rôle des capsules surrénales.» *Comptes rendus de la Société de Biologie*, pág. 1124; 1906.

Negrín (J.): «Zur Frage nach der Genese der Piqûreglykosurie.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, tomo 145, pág. 311; 1912.

— *Congrès international de Physiologie.* París, 1920.

Negrín (J.) und v. Brücke (Th.): *Zeitschrift für physiologische Methodik*, tomo 3, página 311; 1914.

Negrín (J.) y Hernández-Guerra (J.): *Boletín de la Sociedad de Biología*, página 60; 1917.

— — *Congrès international de Physiologie.* París, 1920.

Negrín (J.) y Sopeña (J.): *Congrès international de Physiologie.* París, 1920.

Neubauer: «Über die Wirkung antiglukosurischer Mittel und über Leberglykosurie.» *Biochemische Zeitschrift*, tomo 43, pág. 355; 1912.

Nishi (M.): «Über den Mechanismus der Diuretinglykosurie.» *Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie*, tomo 61, pág. 401; 1909.

Pi y Suñer: «Los reflejos tróficos glucemiantes.» *Archivos de Neurobiología*, tomo 1, página 338; 1920.

Ritzmann (H.): «Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie.» *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, tomo 61, pág. 231; 1909.

Schiff (M.): *Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber*, 1895.

Sopeña (J.): *Boletín de la Sociedad de Biología*, pág. 15; 1919.

Stewart (G.) and Rogoff (J. M.): «The relation of the adrenals to piqûre hyperglycemia and to the glycogen content of the liver.» *Am. Journal of Physiology*, tomo 46, pág. 90; 1918.

Trendelenburg (P.) und Fleischhauer (K.): «Über den Einfluss des Zuckerstiches auf die Adrenalinsekretion der Nebennieren.» *Zeitschrift für experimentelle Medizin*, tomo 1, pág. 369; 1914.

Waterman (N.): «Nebenniere und Zuckerstich.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, tomo 142, pág. 104; 1911.

Waterman (N.) und Smit (R. J.): «Nebenniere und Sympathicus.» *Archiv für die gesamte Physiologie*, tomo 124, pág. 198; 1908.

Wertheimer (E.) et C. Battez: «Sur le mécanisme de la piqûre diabétique.» *Comptes rendus de la Société de Biologie*, tomo 60, pág. 1059; 1909.

— «Sur le glycosurie pai piqûre du quatrième ventricule.» *Archives internationales de Physiologie*, tomo 9, pág. 140; 1910.

— «Ablation des surrénales et piqûre du quatrième ventricule chez le chat et chez le chien.» *Comptes rendus de la Société de Biologie*, tomo 76, pág. 617; 1914.

ÍNDICE

Páginas.

J. Nageotte: Sur la réhabitation et la reviviscence du tissu conjonctif lâche dans les greffes mortes. (Con 4 figuras.) 1

R. Lorente de Nó: Contribución al conocimiento del nervio trigémino. (Con 9 figuras.) 13

Albrecht Bethe: Zur Theorie und Praxis der Verheilung durchtrennter Nerven 31

Manuel Bordás, Sch. P.: El problema de la reducción cromática en la espermatogénesis de *Dendrocœlum lacteum* Oerst. (Con 9 figuras y 3 láminas.) 37

M Athias: Études histologiques sur la greffe ovarienne. (Con 31 figuras.) . 70

Manuel Sánchez y Sánchez: Algunas ideas nuevas acerca de los celentéreos. (Con 2 figuras.) 119

Pierre Marie: Études sur les troubles de la sensibilité dans les syndromes thalamiques 129

José F. Nonídez: Estudios sobre las gónadas de la gallina.—II. El tejido intersticial del ovario. (Con 5 figuras.). 137

C. v. Monakow: Eine neue Form von Dysgenesie der Plexus choroidei laterales; als morpholog. Basis der Dementia praecox (Katatonie). (Beitrag zur Phatologie u. Physiologie der Plex. choroidei.) (Con 4 figuras.). . 150

F. Jiménez de Asúa: Sobre el origen de las células eosinófilas del tejido conectivo. (Con 2 láminas en color.). 197

A. Celestino da Costa: Amnios et bouton embryonnaire. (Con 40 figuras.) 215

Gonzalo. R. Lafora: Corea y atetosis experimental. (Nota preliminar.) . 261

Cécile und Oskar Vogt: Pathoarchitektonik und psychotische Erkrankungen. 265

G. Marañón: Contribución al estudio de la acción emotiva de la adrenalina. 291

E. Veratti: Sulla interna struttura di alcuni elementi ghiandolari. (Con 10 figuras, 3 de ellas en color.) 311

Augusto Pi Suñer: Sensibilidad interna y sensibilidad trófica 337

A. Prenant: Sur l'histogénèse de l'émail dentaire 349

Galo Leoz Ortín: Teoría vascular y génesis de la miopia. (Con 3 láminas en color.) 357

Cl. Regaud et Antoine Lacassagne: De l'influence du fixateur sur la colorabilité des granulations des mastocytes. (Con 2 figuras.) 375

Miguel Fernández: Sobre la histogénesis y filogenia de la carapaza ósea de los desdentados. (Con 7 figuras.) 385

Sadí de Buen: Nuevos datos para la distribución geográfica de algunas enfermedades parasitarias en España. (Con 2 figuras.) 407

Páginas.

Chr. Jacob: Sobre tumores teratogénicos del cerebro. (A propósito de un teratoma del conducto de Sylvio.) (Con 10 figuras.) 415
R. Turró: Origen y naturaleza de las diastasas bacteriolíticas. (Con 6 figuras.) 433
B. A. Houssay y J. T. Lewis: Importancia respectiva de la corteza y de la médula suprarrenal. (Con 6 figuras.) 455
F. Murillo: La anaerobiosis del neumococo Fränkel-Weichselbaum. (Con 1 figura.) 469
Jacques Loeb: Potential diferences and coagulation of collodion particles in aqueous suspensions 473
Antonio de Gregorio Rocasolano: Sobre el poder catalítico de los catalizadores coloidales. (Con 4 figuras.) 479
R. Kraus: O estado actual dos nossos conhecimentos sobre os virus filtraveis e invisiveis 487
O. Fernández y T. Garméndia: Producción de fermentos oxidantes. . 501
P. Schiefferdecker: Ueber ein Bildwerk aus der Urzeit. (Con 2 figuras.) . 515
Eduardo Hernández-Pacheco: La vida de nuestros antecesores paleolíticos, según los resultados de las excavaciones en la caverna de la Paloma (Asturias). (Con 30 figuras.) 539
J. Mouriz: Modo de vencer una dificultad técnica en la reacción Wassermann. 569
J. Negrín: El papel de los adrenes en las glucosurias de origen bulbar. (Con 5 figuras.) 577

QH
9
L5
t.2

Libro en honor de D.S.
Ramón y Cajal

BioMed

PLEASE DO NOT REMOVE
CARDS OR SLIPS FROM THIS POCKET

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY